Aus dem Toxikologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. P. Pulewka

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen von Veratrin, Aconitin und Andromedotoxin an der weißen Maus unter besonderer Berücksichtigung der Atemmotorik und Körpertemperatur

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Helmut Vahrson
aus Osnabrück

7699

1964

Aus dem Toxikologischen Institut der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. P. Pulewka

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen von Veratrin, Aconitin und Andromedotoxin an der weißen Maus unter besonderer Berücksichtigung der Atemmotorik und Körpertemperatur

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von

Helmut Vahrson

aus Osnabrück

1964

Dekan : Professor Dr. Dr. E. Fröhlich
Berichterstatter : Professor Dr. P. Pulewka

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0091

Meiner Frau Leonore gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. Einleitung 1
A) Chemie der drei Stoffe 1
B) Pharmakologische Wirkungen 2
1.) Veratrin 2
2.) Aconitin 4
3.) Andromedotoxin 6
C) Toxikologische und klinische Bedeutung 7
D) Problemstellung und Thema der Arbeit 8

II. Experimenteller Teil 9
A) Methodik 9
1.) Versuchstiere und Versuchszeit 9
2.) Zubereitung und Dosierung der drei Stoffe 9
3.) Messung der Körpertemperatur 10
4.) Registrierung von Atmung und Herztätigkeit 11
B) Vorversuche 12
1.) Normales Verhalten der Rektaltemperatur 12
2.) Normalwerte von Atmung und Herzfrequenz 13
C) Verhalten der Mäuse nach Injektion der drei Stoffe . 13
1.) Das Respirationszeichen 13
2.) Weitere Wirkungen 17
D) Die Wirkung der drei Stoffe auf die Körpertemperatur 20
1.) i.v. Injektion bei 20° 20
2.) s.c. Injektion bei 20° 22
a) Veratrin 22
b) Aconitin 25
c) Andromedotoxin 29
d) Dosiswirkungskurven 32
e) Streuung der Temperaturminima 34
3.) s.c. Injektion bei 36° 39
a) Veratrin 39
b) Aconitin 43
c) Andromedotoxin 45
E) Wirkung auf Atmung und Herzfrequenz 49
1.) Veratrin 49
2.) Aconitin 51
3.) Andromedotoxin 53

Seite

F) Versuche zur Verhinderung des RZ durch Abkühlung 55
1.) Veratrin 55
2.) Aconitin 57
3.) Andromedotoxin 57

III. Diskussion 58
A) RZ-Wirkung 58
B) Weitere Wirkungen 60
C) Wirkung auf die Körpertemperatur 61
D) Wirkung auf Atmung und Herzfrequenz 63

IV. Zusammenfassung 65

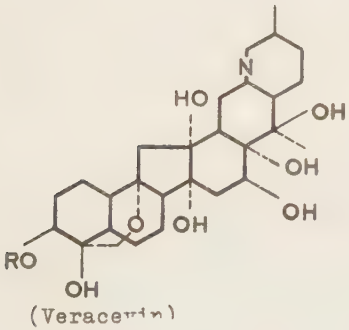
V. Literaturverzeichnis 67

I. Einleitung

A) Chemie der drei Stoffe.

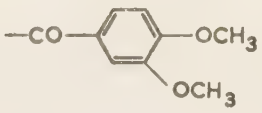
Veratrin, Aconitin und Andromedotoxin gehören chemisch zu verschiedenen Stoffgruppen: Veratrin und Aconitin sind Alkaloide, während Andromedotoxin eine stickstoffreie Substanz ist.

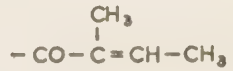
Veratrin wird aus dem Samen von Schoenocaulon officinale (Sabadilla) gewonnen und ist ein gut aetherlösliches, aber nur wenig wasserlösliches Gemisch, das hauptsächlich aus Veratridin (Veratrumsäureester des Veracevins) und Cevadin (Angelicasäureester der Veracevins) im Verhältnis 1:3 besteht. Der Schmelzpunkt von Veratridin liegt bei 180°. Summenformel: $C_{36}H_{51}O_{11}N$. Konstitution:



(Veracevin)

Veracevin: R=H (Veratrumsäure)

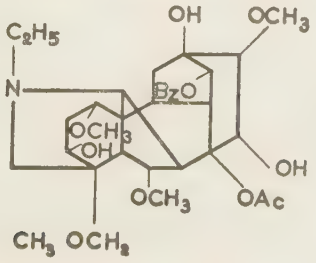
Veratridin: R= 

Cevadin: R= 

(Angelicasäure)

Der Schmelzpunkt von Cevadin liegt bei 205-212°. Summenformel: $C_{32}H_{49}O_9N$. Konstitution: wie oben abgebildet (Hager (1)).

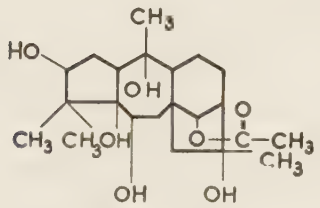
Aconitin wird aus den Wurzelknollen und Blättern von Aconitum napellus (Blauer Sturmhut) gewonnen und ist eine kristallisierte, in Wasser fast unlösliche Substanz mit einem Schmelzpunkt von 197-198°. Summenformel: $C_{34}H_{47}O_{11}N$. Konstitution:



(Boit(2))

Aconitin

Andromedotoxin wird aus vielen Ericaceen, z.B. den Blättern und Blüten von Andromeda- und Rhododendronarten gewonnen. Es ist kristallisierbar, gut wasserlöslich und hat einen Schmelzpunkt von 271°. Summenformel: $C_{22}H_{36}O_7$. Konstitution:



Andromedotoxin
als Acetylandromedol

nach Iwasa und Mitarbeitern (3)

B) Pharmakologische Wirkungen

1.) Veratrin

Veratrin ist ein starkes Nervenreiz- und Muskelgift. Die sensiblen und motorischen Nervenendigungen werden durch Veratrin zuerst erregt, dann gelähmt (Boehm (4)). Veratrin reizt die peripheren Vagusendigungen in Herz und Lunge. Zerebrale Funktionen werden kaum in Mitleidenschaft gezogen (Sollmann (6)). Aus diesen Wirkungen auf das Nervensystem wird ein grosser Teil der in der Literatur beschriebenen lokalen und resorptiven Giftwirkugen erklärlich, von denen die wichtigsten kurz genannt sein sollen:

Auf die Haut gebracht oder subkutan injiziert verursacht Veratrin zuerst heftige brennende Schmerzen mit Rötung und manchmal Bläschenbildung, später Kälteempfindung und Anästhesie und beim Frosch ausserdem starke Hautsekretion. Im Verdauungstrakt erzeugt es Speichelfluss und Erbrechen, Gastroenteritiden und Durchfälle (Sollmann (6)).

Nach Resorption des Giftes zeigen Frosch und Kaninchen schwere Vergiftungserscheinungen : Bewegungsstörungen, Kau- und Leckbewegungen, Kontraktionen von Bauch- und Pharynxmuskulatur, schliesslich Muskelkrämpfe, Lähmungen und Tod (Boehm (4)) (Sollmann (6)) (Kölliker (7)) (Lissauer (8)).

Veratrin hat eine reflektorische Wirkung auf Kreislauf und Atmung. Es löst den Bezold-Jarisch-Reflex aus, der in reflektori-

scher Bradykardie und Blutdrucksenkung besteht, die regelmässig auch mit einer Atmungsverlangsamung verbunden sind. Veratridin lähmt die Pressorezeptoren im Carotissinus nach anfänglicher vorübergehender Reizung (Moran und Mitarbeiter (5)). Der Tod tritt bei Mäusen durch Atemlähmung ein, wobei das Herz noch weiterschlagen kann (Pulewka und Bühler (9)). Ein weiterer Atmungsreflex ist das nach Veratrin auftretende, besonders bei Mäusen und Meerschweinchen beobachtete, Respirationszeichen durch Atemwegsverschluss (Pulewka und Grevener (10)) (Pulewka und Mitarbeiter (11)). Am Froschherzen in situ führt Veratrin zu Ventrikel-Vorhof-Dissoziation, wobei die Vorhöfe in gewohntem Rhythmus weiterschlagen können (Boehm (4)). Durch Umkehrung des elektrischen Erregungsablaufs am veratrinvergifteten Froschherzen entstehen inverse Elektrokardiogramme (Seemann und Victoroff (12)). Die Refraktärzeit und die Überleitungszeit wird durch Hemmung der Purkinjeleitung am Herz-Lungen-Präparat des Hundes verlängert (Swain und Mc Carthy (13)).

Über die Wirkung des Veratrins auf die Körpertemperatur liegen einander widersprechende Angaben vor: Beim Kaninchen fand sich nach subkutaner Injektion letaler Dosen Veratrin ein Anstieg der Rektaltemperatur (Högyes (14)), während bei der Ratte nach subkutaner Injektion eine Senkung der Körpertemperatur in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur eintrat. Diese temperatursenkende Wirkung des Veratrins war auch noch bei 40° Umgebungstemperatur nachweisbar (Hauschild (15)).

Am isolierten Warmblütermuskel wirkt Veratrin in kleinen Dosen leistungssteigernd (v.Fürth und Schwarz (16)), höhere Dosen lösen eine typische Muskelreaktion auf einen elektrischen Reiz aus, die aus einer Einzelzuckung mit nachfolgender langer Kontraktur besteht (Lamm (17)). Diese Muskelreaktion entsteht durch Depolarisation der Muskelfaser mit Hemmung des Kaliumrückstromes in die Muskelzelle und wird durch Curare nicht aufgehoben (Hauschild (15)). Grosse Veratrinmengen lähmen den motorischen Muskel.

Die Ausscheidung des Veratrins erfolgt wahrscheinlich durch die Nieren (Sollmann (6)). Im Urin des Hundes wurde etwa 1/50 der verabreichten Dosis in unveränderter Form nachgewiesen (Masing (18)). Beim Hund wurde auch das Phänomen der Tachyphylaxie nach Veratridin beschrieben: Nach 3-10 intravenösen Injektionen von 1 Gamma/kg Veratridin in Abständen von mindestens 5 Minuten kam es zu einer fortschreitenden Abnahme der Apnoe, Bradykardie und

Hypotension bis zum Verschwinden dieser Wirkungen (Domingo und Mitarbeiter (19)).

2.) Aconitin

Aconitin ist ein peripher und zentral reizendes und lähmendes Gift (Sollmann (6)) und eines der stärksten Gifte, die wir kennen. Die peripheren motorischen und sensiblen Nerven , z.B. auch die peripheren Vagusendigungen, werden durch Aconitin zuerst erregt, dann gelähmt.Weiter wirkt es auch auf Nervenzentren; es erregt und lähmt in hohen Dosen das Vagus- und Vasomotorenzentrum, ausserdem hemmt es das Atemzentrum (Sollmann (6)). Aus dieser Wirkung des Aconitins am Nervensystem erklärt sich ein grosser Teil der im folgenden kurz geschilderten Wirkungen.

Geringe Spuren lösen auf der Nasenschleimhaut heftigen Niesreiz aus. Aconitinlösung bewirkt auf Haut und Schleimhäuten Kribbel und Wärmegefühl, dann Empfindungslosigkeit. Im Gegensatz zum Veratrin erfolgt dieser Einfluss auf die Sensibilität ohne Schmerzen oder Rötung.

Resorptive Vergiftungserscheinungen sind beim Frosch verstärkte Hautsekretion (bzw. vermehrte Wasserresorption durch die Haut, wenn sich das Tier im Wasser befindet), fibrilläres Muskelzucken, Brechbewegungen, allgemeine Lähmungen und Tod. Das Kaninchen reagiert mit Schmerzäusserungen auf die Injektion, starkem Speichelfluss, Hypersekretion der Konjunktiven, Harnentleerung und unvermittelt ausbrechenden Krämpfen mit Überschlagen der Tiere. Beim Hund kommt noch heftiges Erbrechen dazu. Menschen empfinden nach Aconitinvergiftung Sensibilitätsstörungen im Trigeminusbereich mit anschliessenden heftigen Schmerzen im Gesicht, Ohrenklingen, Schwindel, Kribbelgefühl an Kopf und Extremitäten, starkes Wärmegefühl und später das Gefühl eisiger Kälte.(Boehm (4)

Aconitin hat auch reflektorische Wirkungen auf Atmung und Kreislauf. Einige Autoren beobachteten beim Kaninchen zuerst eine beschleunigte Atmung (die in tiefer Aethernarkose fehlte) und danach eine deutliche Verlangsamung (Cash und Dunstan (20)) (v. Anrep (21)) (Thomamüller (22)), andere fanden dagegen nur selten eine anfängliche Atmungsbeschleunigung, die sie auf die Manipulation bei der Injektion zurückführten, vielmehr eine starke Atmungsverlangsamung (Hartung (23)) durch lange exspiratorische Ruhepausen. An Mäusen und Meerschweinchen löst Aconitin das sog. Aconitinzeichen aus (Pulewka und Grevener (10)), welches später

Respirationszeichen genannt wurde (Pulewka (24)).

Am isolierten Froschherzen macht Aconitin eine Zunahme der Ventrikelschlagfrequenz auf das 1,8 - 7,4-fache des Ausgangswertes, Extrasystolen, Bigeminie, Ventrikel-Vorhof-Dissoziation durch hochgradige Erregungsleitungsstörungen, schliesslich wurmförmige Bewegungen (die sogenannte Herzperistaltik) und Herzstillstand (Hartung (25)). Nicht toxische Dosen vermindern beim Menschen die Herzfrequenz, senken den Blutdruck, während toxische Dosen zu Herzbeschleunigung und Arrhythmie bei wechselndem Blutdruckverhalten führen (Sollmann (6)).

Über die Temperaturwirksamkeit des Aconitins liegen einander widersprechende Literaturangaben vor. Einmal wird beim Kaninchen je nach der verwendeten Dosis eine Steigerung oder Senkung der Körpertemperatur festgestellt, wobei die Mastdarmtemperatur mit der Aussentemperatur parallel geht (Cash und Dunstan (20)). Andere Autoren beobachteten sowohl bei nicht toxischen Dosen Aconitin (Thomamüller (22)), als auch nach subletalen (Ascharumow (26)) und letalen Dosen Aconitin (Högyes (14)) beim Kaninchen nur eine Senkung der Körpertemperatur. Die Temperaturwirksamkeit des Aconitins dürfte rein peripherer Natur sein, da sie auch nach Ausschaltung der Wärmeregulationszentren z.B. durch die Durchschneidung des Halsmarks auftritt (Thomamüller (22)); sie wird z.T. durch Kreislaufkollaps mit nachfolgender Lähmung der Temperaturregulation erklärt (Sollmann (6)).

Am isolierten Nerv-Muskel-Präparat des Frosches führen hohe Konzentrationen von Aconitin zur Erregung des motorischen Nerven, gekennzeichnet durch fibrilläre Muskelzuckungen entweder spontan oder nach Reizung des Nerven, danach zur Lähmung des motorischen Nerven. Schwächere Aconitinlösungen bewirken nur eine geringe Erregung und lähmen erst nach längerer Einwirkungsdauer den motorischen Nerven. Sehr viel später wird auch die Muskelsubstanz selbst gelähmt. Curare hebt die fibrillären Muskelzuckungen auf (Hartung (27)).

Die Ausscheidung des Aconitins erfolgt mit dem Speichel, Stuhl und Urin (Sollmann (6)), in dem jedoch nur ein geringer Bruchteil der injizierten Menge in unveränderter Form nachgewiesen werden konnte (Hartung (23)). Sowohl bei der Atmungswirkung des Aconitins (Hartung (23)) als auch bei der Temperaturwirkung (Thomamüller (22)) fand sich beim Kaninchen nach mehrfacher subkutaner Injektion das Phänomen der Tachyphylaxie. [illegible]

dabei 0,005 mg/kg in Abständen von etwa 100'.

3.) Andromedotoxin

Andromedotoxin ist ein starkes Nerven- und Respirationsgift. Es lähmt beim Frosch zuerst den N.phrenicus, dann weitere motorische Nerven und schliesslich auch die sensiblem Nerven. Subletale Dosen lähmen auch die Hirnzentren, wodurch Schafe in tiefen Schlaf fallen und keine Reaktion auf Lärm zeigen (Hardikar (28)). Kaninchen können mit Andromedotoxin so tief narkotisiert werden, dass eine Tracheotomie ohne Abwehrreaktion ausgeführt werden kann (Hardikar (28)), im gleichen Zustand kann auch bei Hunden eine zervikale Vagotomie vorgenommen werden (Dresel und Mitarbeiter (29)) ohne dass eine Abwehrreaktion erfolgt. Das Rückenmark wird dabei nicht beeinflusst (Hardikar (28)). Die Vagusendigungen werden durch Andromedotoxin zuerst erregt, dann gelähmt (Hardikar (28)), die Pressorezeptoren des Carotissinus werden erregt (Moran und Mitarbeiter (30)). Diese Wirkungen des Giftes am Nervensystem machen einen grossen Teil der im folgenden kurz angegebenen Wirkungen verständlich.

In Spuren erzeugt es auf der Nasenschleimhaut heftigen Niesreiz. Resorptive Vergiftungssymptome sind beim Frosch starke Hautsekretion, Brechbewegungen, Muskelfibrillieren und fortschreitende Lähmung, beim Kaninchen Nacken-Einzieh-Bewegungen, Speichelfluss, Urin- und Kotabgang, unsichere Bewegungen, Muskeltonusverlust und völlige Lähmung, bei Katze und Hund ausserdem Erbrechen (Plugge und De Zaayer (31)) (Archangelsky (32)) (Hardikar (28)). Vergiftungserscheinungen beim Menschen sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Kopfschmerzen, vorübergehender Verlust des Sehvermögens, malariaartige Fieberanfälle, Brennen im Mund und auf der Haut, starkes Schwitzen, Magen- und Leibschmerzen, schliesslich Ohnmacht bis zur völligen Bewusstlosigkeit (Pulewka (24)).

Beim Kaninchen verlangsamt Andromedotoxin nach subkutaner und intravenöser Injektion die Atmung durch verlängerte exspiratorische Atempausen (Plugge und De Zaayer (31)) (Archangelsky (32)) (Hardikar (28)) (Dresel und Mitarbeiter (29)). Die Wirkung des Giftes auf die Atemtätigkeit wird auf direkte Einwirkung auf das Atemzentrum (Plugge und De Zaayer (31)) oder auf periphere Reizung der Vagusendigungen in der Lunge oder Lähmung der Nn.phrenici und des Zwerchfells zurückgeführt (Hardikar (28)). An der isolierten Kaninchenlunge löst Andromedotoxin einen Krampf der Bronchial-

muskeln aus (Hardikar (28)), bei Mäusen und Meerschweinchen das Respirationszeichen (Pulewka (24)). Das Gift hat eine digitalisähnliche Wirkung am Herzen, hemmt die Erregungsleitung in den Purkinjefasern und verlängert die Refraktärzeit (Swain und Mc Carthy (13)). Bei Frosch, Kaninchen, Hund und Katze senkt es die Herzfrequenz (Archangelsky (32)) (Hardikar (28)) (Dresel und Mitarbeiter (29)), ebenso beim Menschen (Tolokneva (33)). Fast alle der genannten Autoren berichten übereinstimmend von der starken blutdrucksenkenden Wirkung des Giftes.

Über eine Temperaturwirksamkeit findet man bisher in der Literatur keine Hinweise.

Am isolierten Nerv-Muskel-Präparat des Frosches bewirkt das Gift noch lange nach einem Reiz fibrilläre Muskelzuckungen, bei höherer Konzentration werden zuerst die motorischen Nervenendigungen gelähmt und bei genügend hoher Dosis schliesslich auch die Muskelsubstanz selbst angegriffen, so dass dann auch die direkte Reizung keinen Erfolg mehr hat (Hardikar (28)).

Die Ausscheidung des Giftes erfolgt mit dem Urin, in dem beim Kaninchen mindestens 1/3 der injizierten Menge in freier Form nachgewiesen wurde (Plugge und De Zaayer (31)). Bei wiederholter intravenöser Injektion hat Trunzler (34) Tachyphylaxie bei der blutdrucksenkenden Wirkung an der Katze nachgewiesen.

C) Toxikologische und klinische Bedeutung.

Die Drogen Sabadilla, Aconitum und Rhododendron sind schon seit langem als starke Gifte bekannt und wurden auch als Heilmittel verwendet (Gessner (35)).

Auszüge aus Sabadilla wurden lokal gegen Neuralgien und als Sabadillessig (Acetum sabadillae) gegen Kopfläuse angewendet, wobei schwere resorptive Vergiftungen vorkamen, so dass diese Anwendung heute obsolet ist (Sollmann (6)).

Zubereitungen von Aconitum wurden schon im Altertum als Pfeil- und Mordgift von Chinesen, Galliern und Römern benutzt (Sollmann (6)) (Gessner (35)). Auch als Heilmittel findet Aconitum schon seit Jahrhunderten Anwendung, wie eine Arbeit aus dem Jahre 1577 "über Beschreibung und Gebrauch von Aconitum ..." (Gesner (36)) und eine andere aus dem Jahre 1762 über die innere Anwendung beim Menschen bei vielen Krankheiten beweisen (Störk (37)). Der letztgenannte Autor schlug den Gebrauch von Aconitum u.a. gegen rheuma-

tische und neuralgische Schmerzen vor. Über aconitinhaltige Heilmittel und ihre erfolgreiche Anwendung bei Neuralgien, Myalgien, Arthralgien, Entzündungen seröser Häute und Menstruationsbeschwerden wurde 1930 von v. Kress und 1933 von Hildebrand, der auch die Salbenform anwandte, erneut berichtet (zit. n.Pulewka und Grevener (10)). Pulewka und Grevener (10) konnten anhand von Versuchen an der weissen Maus zeigen, dass bei der Anwendung von Aconitinsalben (3-5%) auf der unverletzten Haut auch resorptive zentrale Wirkungen auftreten können. Die Verfasser rechneten deshalb damit, dass auch mit wesentlich schwächeren Aconitinsalben beim Menschen resorptive Wirkungen erzielt werden können. Aconitum ist ein Lieblingsheilmittel der homöopathischen Schule (Sollmann (6)).

Andromedotoxinhaltiger Honig ist die Ursache von Vergiftungserscheinungen, die Xenophon in der Anabasis (Buch IV, Kap. 8, 20-21) beschreibt. In der Türkei kommen heute noch Vergiftungen durch andromedotoxinhaltigen Honig vor (Pulewka (24)), in Schottland wurden Vergiftungen bei Schafen durch das Fressen von Rhododendronblättern beschrieben (Hardikar (28)). Neuerdings wird es in der UDSSR anstelle von Herzglykosiden bei Herzfehlern mit Kreislaufinsuffizienz (Tolokneva (33)) und in Deutschland zur Blutdrucksenkung verwendet (Trunzler (34)) (Dreller (38)).

Die Letaldosis für den Menschen ist bei Veratrin 10-20 mg, bei Aconitin 3-4 mg, vom Andromedotoxin ist sie unbekannt.

D) Problemstellung und Thema der Arbeit

Im Kapitel über die pharmakologischen Wirkungen der drei Gifte (Seite 2 ff.) zeigen manche Literaturangaben einander widersprechende Ergebnisse. Ein Vergleich der Ergebnisse nach Experimenten mit demselben Gift wird schon durch die unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Versuchstiere erschwert. Ausserdem wurden bei den älteren Arbeiten meist wenig gereinigte Substanzen, die noch mehrere andere Wirkstoffe enthielten, benutzt, während in den neueren Arbeiten entweder gut gereinigte oder sogar die Reinsubstanzen verwendet wurden. Daher lassen sich die in der Literatur angegebenen Dosierungen nur mit Einschränkungen miteinander vergleichen. Die Meinungen über den Angriffspunkt der drei Gifte gehen auseinander, denn aus der Literatur ergeben sich Hinweise und Beweise sowohl für zentrale als auch peripher-reflektorische Wirkungen.

Vergleichende Untersuchungen über alle drei Gifte wurden bisher nur von Pulewka und Bühler (9) und von Pflehar (39) veröffentlicht. Eine Temperaturwirksamkeit ist in der Literatur nur bei Veratrin und Aconitin beschrieben, vergleichende Untersuchungen hierüber fehlen aber.

Für die vorliegende Doktorarbeit wurde mir die Aufgabe gestellt, mehrere im Folgenden dargestellte Wirkungen von Veratrin, Aconitin und Andromedotoxin an der weissen Maus vergleichend zu prüfen, wobei der Wirkung auf die Körpertemperatur das Hauptinteresse geschenkt werden sollte.

II. Experimenteller Teil

A) Methodik

1.) Versuchstiere und Versuchszeit

Für die Versuche wurden weisse Mäuse aus der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten in Tübingen von Zucht II, hauptsächlich aber von Zucht III genommen. Es waren fast nur männliche Tiere. Ihr Gewicht betrug 18-37 g. Alle Versuche fanden vom März bis Oktober 1959 statt.

2.) Zubereitung und Dosierung der drei Stoffe

Die zur Injektion bestimmten Lösungen der drei Stoffe wurden täglich frisch bereitet aus den Reinsubstanzen Veratrinum purissimum "Merck" (Flasche Nr. 89 326) und Aconitinum nitricum "Merck" (Flasche Nr. 25 260). Andromedotoxin wurde in Weiterentwicklung der Reinigungsversuche von Pulewka und Merkan aus Rhododendron flavum isoliert. Der Schmelzpunkt war 240-241°C.

Vom Veratrin wurden 10 mg in 0,2 ml n/10 HCl gelöst und dann mit Aqua dest. zu einer Stammlösung von 1 mg/ml verdünnt. Aconitinnitrat und Andromedotoxin wurden mit Aqua dest. zu Stammlösungen von 0,5 mg/ml verdünnt. Die Stammlösungen wurden bis zum Gebrauch im Kühlschrank aufbewahrt und daraus erst unmittelbar vor Versuchsbeginn durch Verdünnung mit phys. NaCl die injektionsfertigen Lösungen hergestellt in der Weise, dass das Flüssigkeitsvolumen bei intravenöser Injektion 0,1 ml/20 g Mausgewicht und bei subkutaner Injektion 0,2 ml/20 g Mausgewicht betrug.

In mehreren Versuchen wurden zunächst die kleinsten Dosen der drei Gifte bestimmt, die noch bei nahezu allen Mäusen das Respirationszeichen (RZ) auslösten (= DE nahezu 100 bezüglich des RZ). Diese Dosen sind bei intravenöser Injektion 4,5 Gamma Vera-

trin, 1,2 Gamma Aconitinnitrat und 0,65 Gamma Andromedotoxin pro 20 g Mausgewicht und bei subkutaner Injektion 18 Gamma Veratrin, 2 Gamma Aconitin und 2,5 Gamma Andromedotoxin pro 20 g Mausgewicht. Die übrigen bei subkutaner Injektion verwendeten Dosen sind Bruchteile oder ganze Vielfache der DE nahezu 100 bezüglich des RZ, wie die Tabelle 1 zeigt.

		Veratrin	Aconitin	Andromedotoxin
i.v. Injektion:	DE	100 = 4,5 Gamma	1,2 Gamma	0,65 Gamma
s.c. Injektion:	DE	100 = 18 Gamma	2 Gamma	2,5 Gamma
	2xDE	100 = 36 Gamma	4 Gamma	5 Gamma
	3xDE	100 = 54 Gamma	---------	7,5 Gamma
	<DE	100 = 15 Gamma	1,5 Gamma	2 Gamma

Tabelle 1 : Die in den Versuchen dieser Arbeit verwendeten Dosen der drei Gifte. Die Zahlenangaben in Gamma beziehen sich auf 20 g Mausgewicht

Die in der Tabelle 1 und auf allen folgenden Seiten genannten Dosen beziehen sich auf Veratrin, Aconitinnitrat und Andromedotoxin pro 20 g Mausgewicht.

3,) Messung der Körpertemperatur

Zur Messung der Körpertemperatur diente der "Thermorapid" (Fa. Netheler und Hinz), dessen Temperaturfühler so verändert wurde, dass er eine gleichmässige Einführtiefe von 18 mm ins Rektum der Mäuse gestattete. (Die gemessenen Werte sind in Celsius-Graden angegeben.) Bei allen Versuchen wurde den Tieren während der Versuchsdauer kein Futter oder Wasser gereicht.

Zu den Temperaturmessungen bei intravenöser (i.v.) Injektion der Gifte wurden für jeden Versuch 6 Mäuse (3 Versuchsmäuse und 3 Kontrollmäuse) verwendet. Die Mäuse wurden 30' vor Versuchsbeginn aus den Sammelkäfigen genommen, gewogen und in oben offene Einzelgläser gesetzt, deren Boden mit Hobelspänen bedeckt war.

Vor Versuchsbeginn wurde jede Maus 3x zur Messung der Rektaltemperatur aus dem Einzelglas genommen, wobei der zuletzt gemessene Wert als Ausgangstemperatur für die Temperaturkurven notiert wurde. Bei Versuchsbeginn wurden die Mäuse in mehrfach perforierte enge Metallröhren gesetzt, die man mit Korken so verschliessen konnte, dass der Schwanz heraushing. Der Schwanz wurde kurze Zeit in Wasser von 39° gehalten, um die Schwanzvenen zu erweitern. Dann wurde die injektionsfertige Lösung des Giftes oder phys. NaCl - zimmer-

warm - in eine Schwanzvene injiziert. Die Mäuse wurden sofort wieder aus den Metallröhren herausgenommen, in die Einzelgläser gesetzt, beobachtet und alle 10'die Rektaltemperatur gemessen. Diese Versuche fanden bei normaler Zimmertemperatur statt.

Bei der subkutanen (s.c.) Injektion bei normaler Zimmertemperatur waren die Vorbereitungen die gleichen wie bei i.v. Injektion, es wurden aber pro Versuch 10 Mäuse (5 Versuchsmäuse und 5 Kontrollmäuse) verwendet. Bei Versuchsbeginn wurde die injektionsfertige Giftlösung oder phys. NaCl - zimmerwarm - in den Rücken der Mäuse s.c. injiziert, wozu die Mäuse kurz den Einzelgläsern entnommen und auf ein Drahtgitter gesetzt wurden, gegen das sie sich sofort anstemmten. So waren sie für den Augenblick der Injektion genügend fixiert. Dann wurde alle 10'die Rektaltemperatur gemessen.

Für die Versuche über die Temperaturwirksamkeit der drei Gifte bei 36° Umgebungstemperatur wurde der Versuchsraum mit Hilfe von elektrischen Heizgeräten und Ventilator auf eine Temperatur von 30° Celsius gebracht. In diesem Raum befand sich ein Brutschrank, der auf 36,1° ± 0,3° Celsius eingestellt war, in dem 6 Mäuse (3 Versuchsmäuse und 3 Kontrollmäuse) in Einzelgläsern untergebracht wurden. Auf dem Boden jedes Glases lagen 2 Blatt saugfähiges Kreppapier. Über den Gläsern befand sich ein Drahtgitter, das die Mäuse am Herausspringen hinderte. Die relative Luftfeuchtigkeit des Versuchsraumes wurde bei 40-50 % gehalten. Die Mäuse wurden 20'vor Versuchsbeginn aus dem Sammelkäfig genommen, gewogen und in den Brutschrank gesetzt, dann wurde 3x die Rektaltemperatur gemessen, wobei der letzte Wert als Ausgangswert für die Temperaturkurven notiert wurde. Bei Versuchsbeginn wurde die auf Zimmertemperatur von 30° erwärmte Giftlösung oder phys. NaCl s.c. injiziert und dann alle 10'die Rektaltemperatur gemessen. Zur Temperaturmessung wurden die Mäuse kurz aus den Einzelgläsern entnommen, blieben dabei aber innerhalb des Brutschrankes, dessen Türen während der Messung offen bleiben mussten. Durch die wieder geschlossenen Glastüren des Brutschrankes konnten die Mäuse gut beobachtet werden

4.) Registrierung von Atmung und Herztätigkeit

Diese Versuche fanden bei normaler Zimmertemperatur von 19-21° C statt. Zur Registrierung von Atmung und Herztätigkeit wurden pro Versuch 2 Mäuse (1 Versuchsmaus und 1 Kontrollmaus) in mehrfach perforierte Plexiglasröhrchen mit einem Innenraum von 8 cm Länge und 2,6 cm Durchmesser gesetzt. Die Herzaktionsströme der

Versuchsmaus wurden von 2 Nadelelektroden abgeleitet, die auf der rechten Seite der Versuchsmaus an den Ansätzen der vorderen und hinteren Extremität s.c. eingestochen und mit Leukoplaststreifen fixiert worden waren. Die Atemexkursionen der Versuchsmaus wurden auf der linken Seite durch einen locker auf den Rippenbogen aufgesetzten, beweglichen mechanischen Fühler auf eine Photozelle abgeleitet. Herzaktionsströme und Atembewegung wurden auf den "Cardioscript" (Fa. Schwarzer) übertragen und registriert. Die Kontrollmaus diente nur zur Temperaturmessung. 20′ vor Versuchsbeginn wurden die Mäuse in die Röhrchen gebracht, die Apparatur angeschlossen, 3x die Rektaltemperatur gemessen, wobei der letzte Wert als Ausgangswert für die Temperaturkurven notiert wurde, und einmal bei der Versuchsmaus unmittelbar vor Versuchsbeginn Atmung und Herztätigkeit registriert. Dann wurde die Giftlösung oder phys. NaCl - zimmerwarm - am Rücken der Mäuse s.c. injiziert und alle 10′ Atmung, Herztätigkeit und Rektaltemperatur gemessen.

B) Vorversuche

1.) Normales Verhalten der Rektaltemperatur

Die Rektaltemperatur der dem Sammelkäfig entnommenen Mäuse lag zwischen 36° und 39,7°. Einige Mäuse zeigten bei wiederholten Versuchen stets niedrige Werte. Bei der dreimaligen Messung der Rektaltemperatur vor Versuchsbeginn zeigte sich meistens ein leichter Temperaturanstieg von der ersten zur letzten Messung, wahrscheinlich ausgelöst durch die Manipulationen bei den Messungen. Bei den weiteren Temperaturmessungen fiel die Rektaltemperatur im Verlauf des Versuches meistens schrittweise wieder um einige Zehntelgrade ab. Dies veranschaulicht die Abb. 1 :

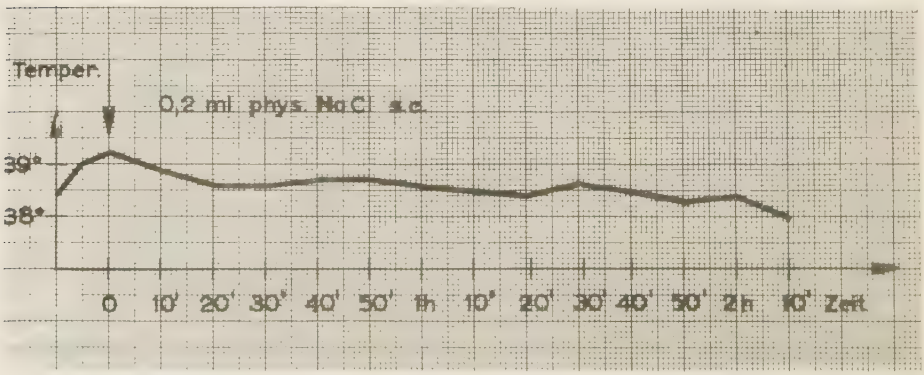


Abbildung 1 : Rektaltemperatur einer Maus, der 0,2 ml phys. NaCl s.c. injiziert wurde.

Bei einzelnen Vorversuchen war einmal die Messung der Rektaltemperatur ausgefallen, so dass der Zeitabstand zur nächsten Temperaturmessung 20′ betrug. Dabei zeigten alle Mäuse einen stärkeren Abfall der Rektaltemperatur, als es sonst bei regelmässiger Messung vorkam. Dies zeigt die folgende Abb. 2 :

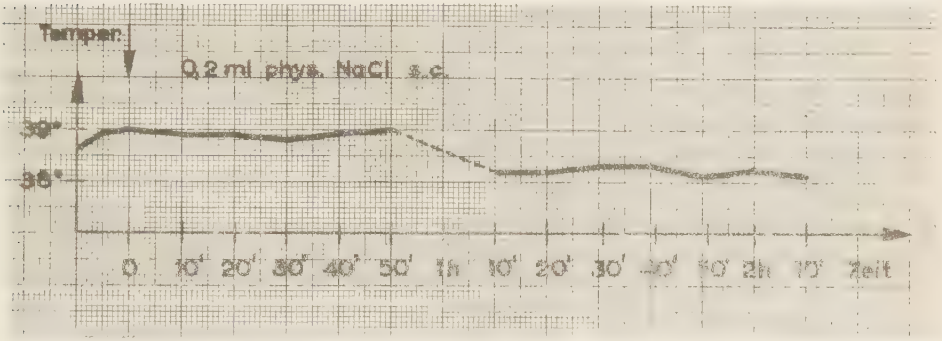


Abbildung 2 : Mittelwert der Rektaltemperatur von 5 Mäusen, denen 0,2 ml phys. NaCl s.c. injiziert wurde. Bei 1h war die Messung der Rektaltemperatur ausgefallen.

Deshalb wurde bei allen übrigen Versuchen die Rektaltemperatur regelmässig alle 10′ gemessen.

2.) Normalwerte von Atmung und Herzfrequenz

Die Registrierung von Atmung und Herzfrequenz an insgesamt 38 Mäusen unmittelbar vor Beginn der auf Seite 11f.unter 4.) beschriebenen Versuche ergab Schwankungen der Atemfrequenz von 174-300/′ und einen Mittelwert von 258/′. Die Herzfrequenz schwankte zwischen 648-864/′ bei einem Mittelwert von 773/′. Diese Werte liegen höher als die von Hoffmann (40) und Jung (41) beschriebenen. Hoffmann gibt die Atemfrequenz mit 130-216/′ bei einem Mittelwert von 164/′, Jung mit 140-210/′bei einem Mittelwert von 160/′ an. Beide Autoren geben übereinstimmend die Herzfrequenz mit 520-780/′ an.

C) Verhalten der Mäuse nach Injektion der drei Stoffe

1.) Das Respirationszeichen (dazu Abb. 3, Seite 16)

Ein bereits im Jahre 1883 von Duquesnel und Laborde bei tödlicher Aconitinvergiftung am Meerschweinchen beobachtetes aber nicht weiter untersuchtes Symptom wurde 1934 von Pulewka und Grevener (10) bei nicht tödlichen Aconitindosen folgendermassen beschrieben und erklärt :

"Das Aconitinzeichen an der Maus besteht in einer 1-2′′ lang

dauernden, krampfartigen ziemlich langsam, nicht ruckartig ausgeführten Bewegung des Rumpfes und Kopfes. Die Bewegung wiederholt sich oft etwa in Abständen von 1/2 oder mehreren Minuten während einer Stunde oder auch länger ..... Der Rhythmus der Atembewegungen, welche in diesem Vergiftungsstadium meist unregelmässig und von dyspnoischem Charakter sind, wird völlig unterbrochen ..... Der Kopf wird mehr oder weniger nach vorn geneigt, die Augen geschlossen, die Ohren häufig nach hinten gelegt. Das Tier, welches eine solche kleine steife Bewegung ausführt, macht den Eindruck, als wollte es erbrechen. Hält man die Maus an der Nackenfalte und Schwanz in der Hand und betrachtet die Bauchseite, so sieht man noch deutlicher, wie ..... der Bauch meist vorgetrieben wird. In vielen Fällen kann man durch die geschorenen Bauchdecken ein Herunterrücken der Leber beobachten. Manchmal spannen sich auch die Bauchdecken mit an und verschieben sich gegen die Leber nach der Richtung der Brust." Nachdem Pulewka und Grevener nachweisen konnten, dass während des Zeichens die Atmung stillsteht, folgerten sie : "Die beobachteten Erscheinungen lassen sich am besten durch die Annahme einer krampfartigen Zwerchfellkontraktur unter gleichzeitiger Absperrung des Lufteintritts in die Atemwege durch Glottis- oder Brochialmuskelkrampf deuten." Später fanden Pulewka und Mitarbeiter dieses Zeichen auch nach Veratrin und Andromedotoxin (24), ferner nach Einatmung von NH_3 , Br_2 , SO_2 , HCN und Formaldehyd in nicht stark toxischen Dosen (11) und nannten es Respirationszeichen (RZ). Bei Versuchen an tracheotomierten Mäusen fanden sie das Phänomen nicht verändert, durch Narkose wurde es aufgehoben. Daraus schlossen sie : "Das RZ beruht auf einem durch Reizung von Rezeptoren in der Lunge reflektorisch hervorgerufenen Sekundenverschluss der Bronchien" (11).

Die mit Hilfe der auf Seite 11f.unter 4.) angegebenen Apparatur aufgezeichneten Atembewegungen der Mäuse lassen die graphischen Äquivalente der RZ auf der Abb. 3, Seite 16 erkennen. Die Abb. zeigt, dass die RZ nach Veratrin (Kurve 1a), Aconitin (Kurve 2 und Andromedotoxin (Kurve 3) keine wensetlichen Unterschiede bei der Registrierung bieten. Sie stellen sich bei allen drei Giften als Thoraxbewegungen von grösserer Amplitude und Dauer als bei den Atemexkursionen dar.

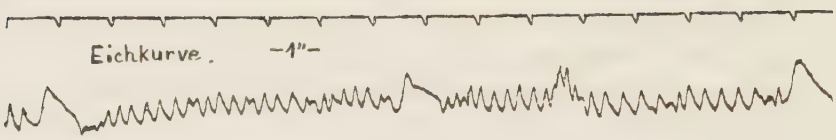
Bereits bei früheren Versuchen mit unterschwelligen Dosen der drei Gifte ober bei nachlassender Wirkung zeigten sich häufig

Bewegungen bei den Mäusen, die wie kurze Rülpser aussahen und bisher nicht als RZ gewertet wurden. Die graphische Darstellung dieser Bewegungen auf der Kurve 1b der Abb. 3 auf Seite 16 zeigt, dass die Thoraxbewegungen dabei denen beim RZ fast völlig gleichen. Sie wurden infolgedessen bei weiteren Beobachtungen über die RZ-Wirksamkeit als RZ mitgezählt.

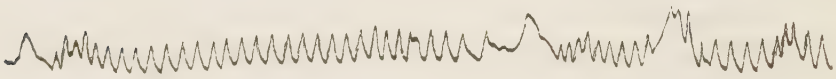
Es wurde beobachtet, dass im Stadium abklingender RZ-Wirkung bei den Mäusen durch Festhalten am Schwanz, wodurch diese sich im Sinne eines Fluchtreflexes gegen die Unterlage stemmten, häufig noch RZ ausgelöst werden konnten. Daher wurde das Ende der RZ-Wirkung in den folgenden Versuchen erst protokolliert, wenn durch kurzes Ziehen am Schwanz kein RZ mehr auslösbar war. Das war besonders wichtig bei Aconitin, bei dem zwischen den einzelnen RZ Pausen von mehr als 10′ liegen können, während diese Pausen bei Veratrin und Andromedotoxin höchstens 3-5′ dauerten.

Nach s.c.Injektion der drei Gifte bei normaler Zimmertemperatur wurde mit steigender Dosis die Latenzzeit bis zum Auftreten der RZ verkürzt und die Dauer der RZ-Wirkung verlängert, wie die Tab. 2 auf Seite 18 zeigt. Unterschiede in der RZ-Wirkung der drei Gifte liegen, wie schon Pfleghar (39) in seiner Dissertation gezeigt hat, darin, dass Aconitin eine längere Latenzzeit als Veratrin und Andromedotoxin hat und dass es erst im Verlauf der RZ-Wirkung die grösste RZ-Frequenz pro Minute erreicht, während diese bei Veratrin und Andromedotoxin gleich zu Beginn der RZ-Wirkung liegt, wie aus den Abb. 19, 20 und 21 auf den Seiten 50, 52 und 54 ersichtlich ist. Aconitin hat auch eine wesentlich längere RZ-Wirkung als die beiden anderen Gifte, wie die Tab. 2 zeigt. Damit können Pfleghars Ergebnisse (39) voll bestätigt werden.

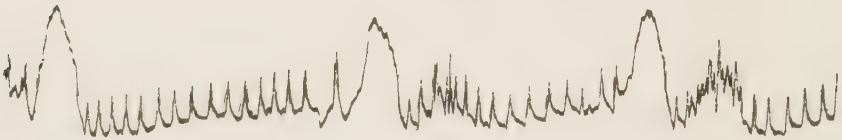
Bei Versuchen nach s.c. Injektion der drei Gifte bei 36° Umgebungstemperatur mit der auf Seite 11 beschriebenen Versuchsanordnung blieb die Latenzzeit bis zur Auslösung der RZ bei Veratrin und Andromedotoxin fast gleich, während sie bei Aconitin im Vergleich zu 20° Umgebungstemperatur deutlich verkürzt war, wie ein Vergleich der Tab. 2 und 3 auf Seite 18 und 19 zeigt. Auch die Frequenz der RZ pro Minute erhöhte sich nach Aconitin auffallend, so dass sie die RZ-Frequenz nach Veratrin manchmal übertraf und derjenigen nach Andromedotoxin nahe kam. Eine Zählung der RZ pro Minute wurde nicht vorgenommen, doch gibt ein Vergleich der entsprechenden Spalten auf den Tab. 2 und 3 einen Eindruck von der relativen Häufigkeit der bei jedem einzelnen Versuch protokollier-



Kurve 1a: 10′ nach s.c.Injektion von 18 Gamma Veratrin



Kurve 1b : 30′ nach s.c.Injektion von 18 Gamma Veratrin
(dieselbe Maus wie in Kurve 1a)



Kurve 2 : 30′ nach s.c.Injektion von 2 Gamma Aconitin

Kurve 3 : 10′ nach s.c.Injektion von 3,4 Gamma Andromedo-
toxin

Abb. 3 : Das graphische Äquivalent der RZ nach Veratrin,
Aconitin und Andromedotoxin

ten RZ. Als Ursache der Beeinflussung der RZ-Wirksamkeit des Aconitins durch erhöhte Umgebungstemperatur kommen in Betracht : Eine beschleunigte Resorption aus dem Subkutangewebe oder eine beschleunigte Umwandlung von Aconitinnitrat in die eigentliche wirksame Substanz. Weniger wahrscheinlich ist eine erhöhte Empfindlichkeit der Rezeptoren selektiv für Aconitin.

2.) Weitere Wirkungen (dazu Tab. 2 und 3, Seite 18 und 19)

Bei den vorliegenden Versuchen wurden ausser dem RZ noch eine Reihe weiterer Reaktionen der Mäuse auf die s.c. Injektion der drei Gifte beobachtet und protokolliert, die mit einer gewissen Regelmässigkeit auftraten und grösstenteils schon von den bisher genannten Autoren beschrieben wurden. Es wurde versucht, diese Reaktionen bei 20° und bei 36° Umgebungstemperatur quantitativ vergleichend darzustellen auf Tab. 2, Seite 18 und Tab. 3, Seite 19.

Bei normaler Zimmertemperatur traten nach s.c. Injektion der drei Gifte in verschiedener Stärke in etwa folgender Reihenfolge auf : Schrilles kurzes Schreien sofort bei der Injektion (nur nach Veratrin trotz völlig neutral reagierender Injektionslösung), erregtes Umherlaufen während weniger Minuten, Kratzen und Lecken an der Injektions- und Depotstelle, Lecken und Wischen mit den Pfoten an der Schnauze, und während der RZ-Wirkung Speichelfluss (nur nach Veratrin), Augenlidschluss mit Tränen- oder Konjunktivalsekretion, wässriger stinkender Stuhl (nur nach Aconitin und in geringem Masse auch Veratrin) und eigentümliche steifbeinige Bewegungen.

Bei 36° Umgebungstemperatur traten manche Reaktionen seltener auf, wie z.B. das schrille, kurze Schreien nach Veratrin und der wässrige stinkende Stuhl nach Aconitin, andere traten dagegen häufiger und verstärkt auf, so z.B. Lecken und Wischen mit den Pfoten an der Schnauze und bei allen drei Giften so starker Speichelfluss, dass die Schnauze und die ganze Brust und Bauchseite mit den Vorderbeinen völlig nass waren. Der starke Speichelfluss hörte aber nach 50' auf, so dass das Fell der Versuchsmäuse dann wieder trocken wurde.

Diese nach s.c. Injektion von Veratrin, Aconitin und Andromedotoxin auftretenden Reaktionen bei 20° und 36° Umgebungstemperatur fehlten völlig bei den Kontrollmäusen, denen 0,2 ml phys. NaCl injiziert worden war.

	Veratrin				Aconitin			Andromedotoxin			
Dosen in Gamma	15	18	36	54	1,5	2	4	2	2,5	5	7,5
Kurze Schreie nach der Injektion	+ (+)	+ +	+ +	+ +	-	-	-	-	-	-	-
Kratzen u-Lecken a.d.Injektionsstelle	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+ +
Erregung und Umherlaufen	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	-	(+)	(+)	-	-	(+)	(+)
Lecken u.Wischen a.d. Schnauze	+	+ +	+ +	+ +	+	+ +	+ +	+	+ +	+ +	+ +
Latenzzeit bis zum Auftreten des 1. RZ	7' bis 13'	6' bis 10'	3' bis 7'	2' bis 5'	18' bis 25'	15' bis 45'	10' bis 18'	10' bis 22'	6' bis 13'	4' bis 7'	3' bis 4'
Dauer der RZ-Wirkung	10' bis 27'	12' bis 32'	33' bis 57'	55' bis 80'	20' bis 50'	20' bis 67'	52' bis 98'	2' bis 19'	10' bis 35'	22' bis 48'	45' bis 75'
Relative RZ-Frequenz	(+)	+	+ +	+ + +	-	-	-	+ (+)	+ + (+)	+ + +	+ + +
Lidschluss u. Tränen-bzw. Conjukt.Sekret.	-	+	+ +	+ + +	(+)	(+)	+	-	-	-	(+)
Speichelfluss	(+)	+	+ +	+ + +	-	-	-	-	-	-	-
Wässriger stinkender Stuhl	-	-	-	(+)	-	(+) +	+ +	-	-	-	-
Bewegungsstörungen	+	+	+ +	+ + +	+	+	+ +	+	+	+ +	+ +
Toxische Symptome: Krämpfe, Narkose, exitus	-	-	-	+	(+)	(+)	+	-	-	-	(+)

Tabelle 2 : Die Reaktionen der Mäuse nach s.c. Injektion der drei Gifte bei Zimmertemperatur. Die Dosisangaben beziehen sich auf Gamma pro 20 g Maus.

	Veratrin		Aconitin			Andromedotoxin		
Dosen in Gamma	12	18	36	2	4	2,5	5	7,5
Kurze Schreie nach der Injektion	(+)	+	+ (+)	-	-	-	-	-
Kratzen u.Lecken a.d. Injektionsstelle	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + +
Erregung und Umherlaufen	+	+ +	+ +	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Lecken u.Wischen a.d.Schnauze	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ + +	+ +	+ + +	+ + +
Latenzzeit bis zum Auftreten des 1. RZ	4' bis 25'	7' bis 10'	4' bis 7'	12' bis 21'	6' bis 16'	5' bis 14'	4' bis 7'	3' bis 4'
Dauer der RZ-Wirkung	2' bis 22'	19' bis 28'	34' bis 53'	20' bis 35'	47' bis 81'	11' bis 18'	11' bis 35'	16' bis 51'
Relative RZ-Frequenz	(+)	+	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Lidschluss u. Tränen-bzw. Conjukt.- Sekret.	+	+	+	-	(+)	-	-	-
Speichelfluss	+ (+)	+ + +	+ + +	+ (+)	+ + +	+	+ + +	+ + +
Wässriger stinkender Stuhl	-	-	-	-	-	-	-	-
Bewegungsstörungen	+	+	+ +	+	+ +	+	+	+ +
Toxische Symptome: Krämpfe, Narkose, exitus	-	-	+ +	(+)	+ +	-	-	+

Tabelle 3 : Die Reaktionen der Mäuse nach s.c. Injektion der drei Gifte bei 36° Umgebungstemperatur. Die Dosisangaben beziehen sich auf Gamma pro 20 g Maus.

D) Die Wirkung der drei Stoffe auf die Körpertemperatur

Die in diesem Kapitel dargestellten Temperaturkurven zeigen manchmal verschiedene Ausgangswerte der mittleren Körpertemperatur von Versuchs- und Kontrollmäusen. Bei der Beschreibung der Temperaturkurven im Text sind die angegebenen Zahlenwerte bei verschiedener Ausgangstemperatur jeweils um den Differenzbetrag korrigiert.

1.) i.v. Injektion bei 20° (dazu Abb. 4, Seite 21)

Die i.v. Injektion von 4,5 Gamma Veratrin (Kurve 1 auf Abb.4, Seite 21) führt bereits nach 10′ zu einem deutlichen Absinken der Rektaltemperatur. Diese steigt dann aber rasch wieder an und hat nach 40′ die Temperatur der Kontrollmäuse fast erreicht. Am Ende des Versuches nach 11/2 h liegt die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse sogar um 0,2° höher als die der Kontrollmäuse. Die RZ-Wirkung trat bei allen drei Versuchsmäusen nach 1-4′ ein und dauerte bis 12-14′, fiel somit mit der Temperatursenkung zusammen.

Die i.v. Injektion von 1,2 Gamma Aconitin (Kurve 2 auf Abb.4, Seite 21) führt ebenfalls zu einem deutlichen Absinken der Rektaltemperatur, die nach 30′ ihr Minimum erreicht und dann langsam wieder ansteigt. Nach über 1h10′ hat die Temperatur der Versuchsmäuse die der Kontrollmäuse erreicht und liegt am Ende des Versuches nach 11/2 h um 0,3° darüber. Die RZ-Wirkung trat bei allen drei Versuchsmäusen ein, begann nach 8-15′, dauerte 30-35′ nach der Injektion und fiel damit in die Zeit der stärksten Temperaturwirkung.

Die i.v. Injektion von 0,65 Gamma Andromedotoxin (Kurve 3 auf Abb. 4) führt zum deutlichen Absinken der Rektaltemperatur nach 10′. Die Temperatur steigt dann fast ebenso schnell wieder an und erreicht bereits nach 25′ die Temperatur der Kontrollmäuse. Am Ende des Versuches nach 1h liegt die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse um 0,6° über derjenigen der Kontrollmäuse. Die RZ-Wirkung begann bei allen drei Versuchsmäusen in der ersten Minute und dauerte bis 10′ nach der Injektion. Dabei zeigte sich deutlich, dass Temperatursenkung und RZ-Wirkung zeitlich zusammenfallen und dass die Rektaltemperatur erst am Ende der RZ-Wirkung wieder ansteigt.

Diese Versuche zeigen, dass die drei Gifte nach i.v. Injektion bei 20° Zimmertemperatur in der gewählten Dosierung bei den Mäusen die Rektaltemperatur senken. Dabei besteht eine weitgehende zeitliche Übereinstimmung zwischen temperatursenkender und RZ-Wirkung. Toxische Symptome, die einen Temperaturabfall durch Versagen der Temperaturregulation erklären würden, traten nicht auf. Die Tempe-

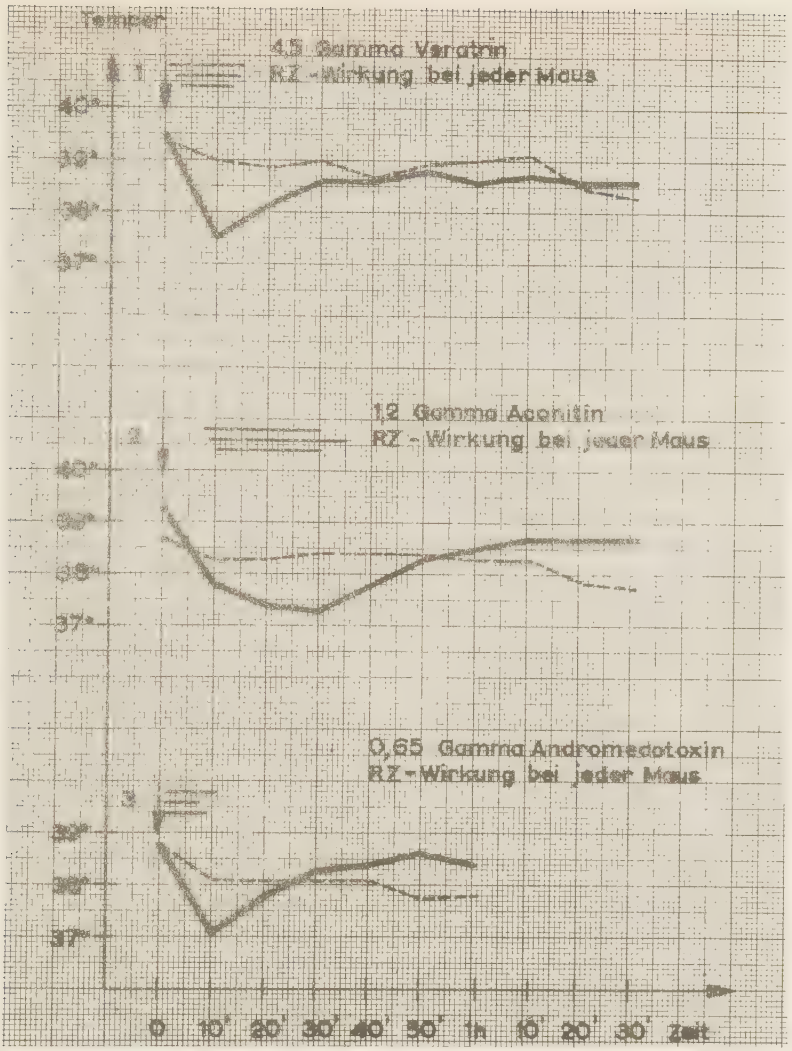


Abbildung 4 : Wirkung der drei Gifte auf die Rektaltemperatur bei i.v.Injektion

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1.	Versuchsmäuse 3 Kontrollmäuse 3	Veratrin NaCl phys	4,5 Gamma 0,1 ml	i.v. i.v.	20°
2.	Versuchsmäuse 3 Kontrollmäuse 3	Aconitin NaCl phys	1,2 Gamma 0,1 ml	i.v. i.v.	20°
3.	Versuchsmäuse 3 Kontrollmäuse 3	Andromedo NaCl phys	0,65 Gamma 0,1 ml	i.v. i.v.	20°

ratursenkung ist also eine spezifische Giftwirkung.

Die i.v. Injektion der drei Gifte wurde nicht fortgesetzt, weil sie für einen Untersucher allein zu kompliziert ist und sich ausserdem gezeigt hatte, dass auch die Temperatur der Injektionslösung und die Dauer der Injektion einen Einfluss auf die Rektaltemperatur haben können. Dieser Einfluss besteht bei s.c. Injektion nicht, so dass bei allen folgenden Versuchen die Gifte nur noch s.c. injiziert wurden.

2.) s.c. Injektion bei 20°

Zum besseren Verständnis sei hier die Beschreibung der folgenden Abbildungen 5, 6, 7, 8, 14, 16, und 17 auf den Seiten 24, 27, 30,31, 41, 44 und 46 vorangestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Platzersparnis wurden in ein Koordinatensystem mehrere Kurven untereinander eingetragen. Die Kurven sind von 1-4 numeriert, die dazu gehörenden Daten sind unter der Zeitachse unter der gleichen Nr. 1-4 eingetragen.

Im einzelnen bezeichnen die drei horizontalen Linien die Dauer der RZ-Wirkung, und zwar die obere dünne Linie die RZ-Wirkung der Versuchsmaus mit der schwächsten Temperaturreaktion, die mittlere dicke Linie den Mittelwert der RZ-Wirkung aller Versuchsmäuse und die untere dünne Linie die RZ-Wirkung der Versuchsmaus mit der stärksten Temperaturreaktion.

Unter den drei horizontalen Linien der RZ-Wirkung ist in jeder Kurve der Temperaturverlauf dargestellt, und zwar mit dünnen Linien die Rektaltemperatur der Maus mit schwächster und mit stärkster Temperaturreaktion und mit dicker Linie der Mittelwert der Rektaltemperatur aller Versuchsmäuse. Die gestrichelte Linie bezeichnet den Mittelwert der Rektaltemperatur aller Kontrollmäuse. Dass die Mittelwertskurve an einzelnen Stellen zuweilen ausserhalb der beiden Kurven der Extremwerte verläuft, hängt vor allem mit den erheblichen Unterschieden der Ausgangstemperatur zusammen.

a) Veratrin (dazu Abb. 5, Seite 25)

Nach s.c. Injektion von 15 Gamma Veratrin sank die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse etwas ab, bei 4 von 5 Mäusen sofort, bei einer Maus erst nach Anstieg der Rektaltemperatur um 0,2°, erreichte nach 30-40′ den niedrigsten Wert, im Durchschnitt 1,5° unter der Temperatur der Kontrollmäuse, und stieg dann langsam wieder an. Nach 1h20′ war die Temperatur der Kontrollmäuse fast

wieder erreicht. Die RZ-Wirkung trat bei allen 5 Versuchsmäusen auf und fiel in die Phase sinkender Rektaltemperatur.

Nach s.c.Injektion von 18 Gamma Veratrin war die Temperatursenkung deutlicher ausgeprägt und trat bei allen 10 Versuchsmäusen ohne vorherigen Anstieg auf. Das Minimum wurde nach 30' erreicht und lag durchschnittlich 2,2° unter der Temperatur der Kontrollmäuse, dann stieg die Rektaltemperatur wieder langsam an. Nach 1h40' war die Temperatur der Kontrollmäuse fast erreicht. Die RZ-Wirkung fiel in die Phase sinkender Rektaltemperatur, und erst bei abklingender RZ-Wirkung stieg bei den einzelnen Mäusen die Rektaltemperatur wieder an.

Nach s.c.Injektion von 36 Gamma Veratrin fiel die Rektaltemperatur steil ab, erreichte nach 40' den niedrigsten Wert, im Durchschnitt 2,6° unter demjenigen der Kontrollmäuse, und stieg dann langsam wieder an, doch wurde bei Versuchsende nach 2h30' die Rektaltemperatur der Kontrollmäuse nicht wieder erreicht. Die RZ-Wirkung ging wieder mit der Phase sinkender Rektaltemperatur einher. Bei den einzelnen Versuchsmäusen stieg die Temperatur erst nach dem Ende der RZ-Wirkung wieder an.

Toxische Symptome traten im Bereich dieser Dosen von 15-36 Gamma Veratrin nicht auf, die Tiere konnten sich auch nach 36 Gamma beim Herausnehmen zu den Temperaturmessungen gut am Finger festhalten und eine Maus schwamm nach dieser Dosis in einem Wasserbad minutenlang wie eine nicht vorbehandelte.

Nach s.c.Injektion der grössten verwendeten Dosis von 54 Gamma Veratrin war die Temperatursenkung sehr beeindruckend. Erst nach 1h wurde das Temperaturminimum erreicht (zu diesem Zeitpunkt lag die Temperatur der Versuchsmäuse durchschnittlich 4,3° tiefer als die der Kontrollmäuse), dann stieg die Temperatur der Versuchsmäuse langsam wieder an, doch lag sie bei Beendigung des Versuches nach 2h30' im Durchschnitt noch 1,6° unter dem Wert der Kontrollmäuse. Auch bei dieser Dosis zeigte sich eine sehr genaue zeitliche Übereinstimmung zwischen der Phase sinkender Rektaltemperatur und der RZ-Wirkung. Erst nach dem Ende der RZ-Wirkung stieg die Rektaltemperatur wieder an.

Bei diesem letzten Versuch bekamen 2 von den 11 Versuchsmäusen Streckkrämpfe und starben 13' und 15' nach der Injektion (gekennzeichnet mit + in der Temperaturkurve 4), ohne dass bis zu diesem Zeitpunkt eine stärkere Senkung der Rektaltemperatur aufge-

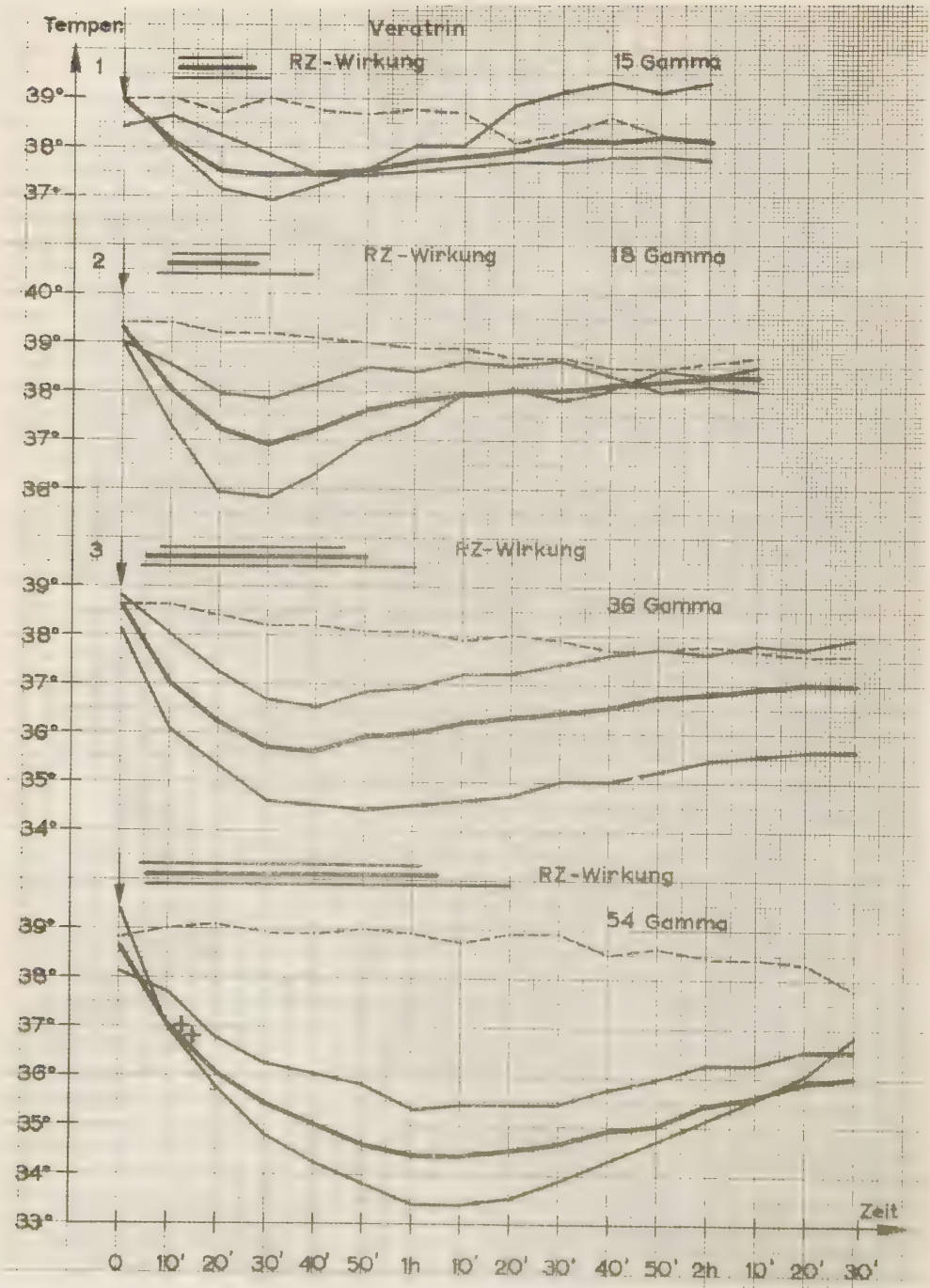


Abbildung 5 : Wirkung von Veratrin auf die Rektaltemperatur bei s.c.Injektion (Einzelheiten auf der folgenden Seite)

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1.	Versuchsmäuse 5 Kontrollmäuse 5	Veratrin NaCl phys	15 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20°
2.	Versuchsmäuse10 Kontrollmäuse10	Veratrin NaCl phys	18 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	19-20°
3.	Versuchsmäuse10 Kontrollmäuse10	Veratrin NaCl phys	36 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20-22°
4.	Versuchsmäuse11* Kontrollmäuse10	Veratrin NaCl phys	54 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20-21°

* davon 2 beim Versuch gestorben, gekennzeichnet mit + in der Kurve 4

treten war als bei den übrigen Versuchsmäusen.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die verwendeten Dosen von Veratrin nach s.c. Injektion bei Zimmertemperatur die Rektaltemperatur der Mäuse in Abhängigkeit von der Dosis senken, wobei sowohl der Wert der Temperatursenkung vergrössert als auch die Zeit bis zur Erreichung des Temperaturminimums mit steigender Dosis verlängert wird. Eine genaue Übersicht über die Streuung der Temperaturminima gibt die Abb. 11 auf Seite 35 . Die Rektaltemperatur fällt während der RZ-Wirkung ab. Toxische Symptome traten nur bei der grössten verwendeten Dosis auf. Daraus darf wohl gefolgert werden, dass die Temperaturwirksamkeit bei den niederen Dosen eine spezifische Veratrinwirkung ist, während bei bereits toxischen Veratrindosen die Temperaturwirkung auch die Folge eines Kreislaufkollaps oder durch mehr unspezifische Lähmung der zentralen Temperaturregulation bedingt sein kann. Es kann nach diesen Versuchen noch nicht ersehen werden, ob es sich um eine periphere oder zentrale Auslösung der Temperaturwirkung handelt. Die auffallende zeitliche Übereinstimmung von Temperatursenkung und RZ-Wirkung gibt vielleicht einen Hinweis auf eine peripher-reflektorische Wirkung, da das RZ mit grosser Wahrscheinlichkeit durch Reizung peripherer Rezeptoren reflektorisch ausgelöst wird (Pulewka und Mitarbeiter (11)).

b) Aconitin (dazu Abb. 6, Seite 27)

Nach s.c.Injektion von 1,5 Gamma Aconitin war nach 10' die Rektaltemperatur bei 9 von 10 Versuchsmäusen deutlich niedriger, nur bei einer Maus zeigte sich eine geringe Temperaturerhöhung um 0,3°, dann sank auch bei dieser die Rektaltemperatur, Nach

50'-1h wurde das Temperaturminimum erreicht, das im Durchschnitt 1,7° unter der Rektaltemperatur der Kontrollmäuse lag, dann stieg die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse wieder an, lag aber bei Versuchsende nach 2h im Durchschnitt immer noch um 0,9° unter derjenigen der Kontrollmäuse. Nur 5 von 10 Versuchsmäusen zeigten eine RZ-Wirkung, die zeitlich in die Phase sinkender Rektaltemperatur fiel. Erst nach dem Ende der RZ-Wirkung stieg die Rektaltemperatur wieder an. Die Temperaturwirkung war auch bei den Mäusen mit fehlender RZ-Wirkung vorhanden.

Toxische Symptome, in diesem Fall vorübergehende Krämpfe, traten nur bei der Maus mit der stärksten Temperaturwirkung auf (in Kurve 1 auf Abb. 6 eingezeichnet).

Nach s.c. Injektion von 2 Gamma Aconitin war die Temperatursenkung noch deutlicher und trat bei allen Versuchsmäusen ohne vorherigeTemperaturerhöhung ein, nach 50' wurde das Minimum erreicht, durchschnittlich 2,4° unter der Temperatur der Kontrollmäuse, danach stieg die Rektaltemperatur langsam wieder an, erreichte aber nach 2h30' Versuchsdauer nicht ganz die Rektaltemperatur der Kontrollmäuse. Die RZ-Wirkung zeigte sich bei allen 15 Versuchsmäusen und fiel zeitlich in die Phase sinkender Rektaltemperatur.

Bei einer Versuchsmaus traten minutenlange Krämpfe auf, ohne dass die Rektaltemperatur weiter abfiel als bei den übrigen Mäusen. Sie erholte sich nach den Krämpfen wieder.

Nach s.c. Injektion von 4 Gamma Aconitin fiel die Rektaltemperatur bei allen Versuchsmäusen stark ab, erreichte nach 1h20'-1h30' den niedrigsten Wert, durchschnittlich 3,9° unter dem der Kontrollmäuse, und stieg dann langsam wieder an. 2h40' nach der Injektion des Giftes lag die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse noch etwa 2° unter derjenigen der Kontrollmäuse. Die RZ-Wirkung fiel wieder in die Phase sinkender Rektaltemperatur, wobei erst gegen Ende der RZ-Wirkung die Rektaltemperatur deutlich anstieg. Eine Ausnahme machte nur die Maus mit der geringsten Temperaturwirkung (eingezeichnet in Kurve 3 der Abb. 6), bei der schon während der RZ-Wirkung die Rektaltemperatur, allerdings nur geringfügig, anstieg.

Nur bei einer von 10 Versuchsmäusen traten vorübergehend Krämpfe auf, von denen sie sich aber erholte, ohne eine stärkere Temperatursenkung als bei den übrigen Mäusen.

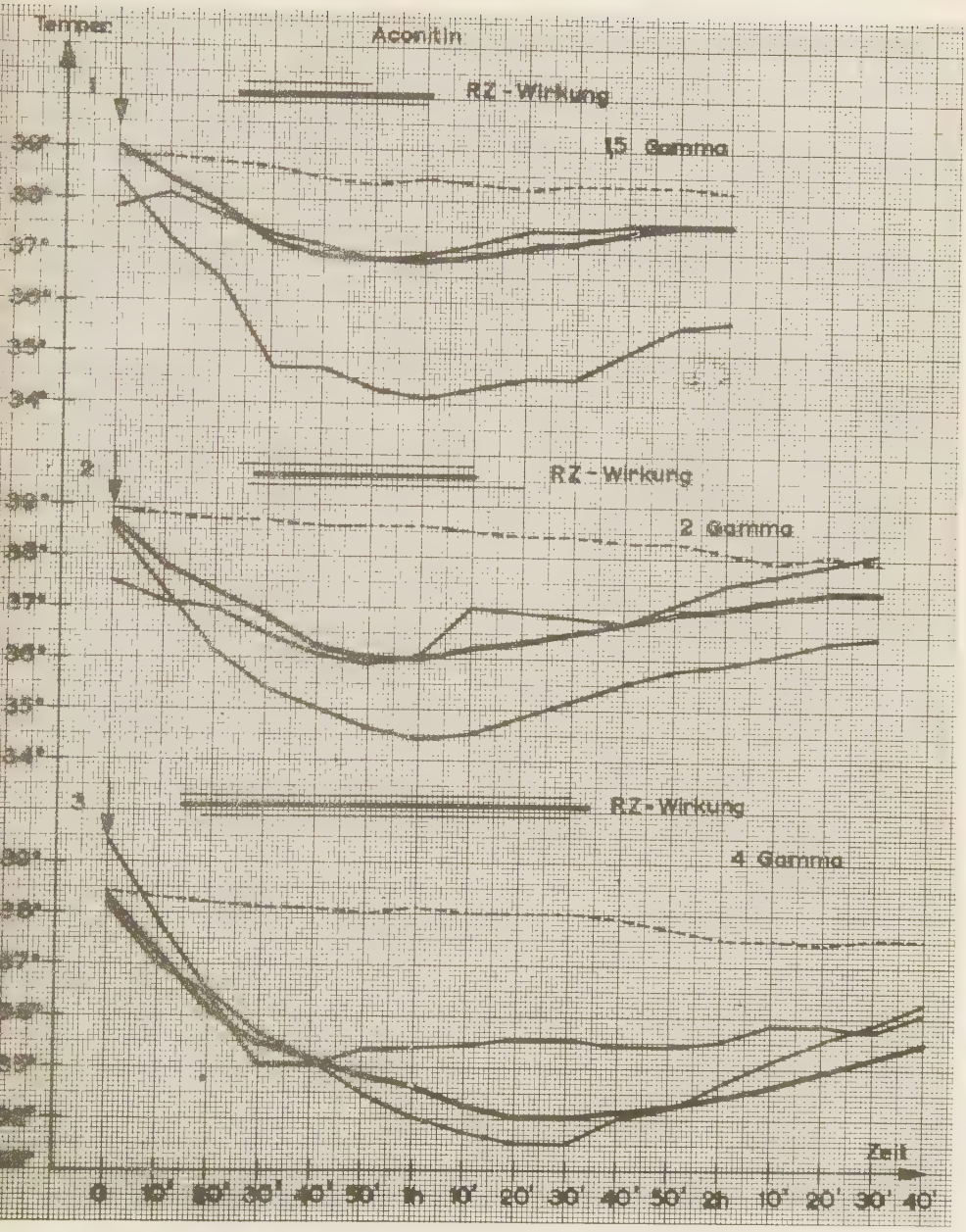


Abbildung 6 : Wirkung von Aconitin auf die Rektaltemperatur bei s.c.Injektion
(Einzelheiten auf der folgenden Seite 28)

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1.	Versuchsmäuse 10 Kontrollmäuse 10	Aconitin NaCl phys	1,5 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20°
2.	Versuchsmäuse 15 Kontrollmäuse 15	Aconitin NaCl phys	2 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20-21°
3.	Versuchsmäuse 10 Kontrollmäuse 10	Aconitin NaCl phys	4 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20°

Bei allen verwendeten Dosierungen von Aconitin konnten sich die nicht mit Krämpfen reagierenden Versuchsmäuse gut am Finger festhalten, wenn sie zu den Temperaturmessungen aus den Einzelgläsern herausgeholt wurden. Ein Schwimmversuch mit einer Maus, der eine Dosis von 4 Gamma Aconitin s.c. injiziert wurde, ergab gegenüber einer unbehandelten Maus keinen Unterschied.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die verwendeten Dosierungen von Aconitin nach s.c. Injektion bei Zimmertemperatur die Rektaltemperatur der Mäuse in Abhängigkeit von der Dosis senken. Sowohl der Wert und die Dauer der Temperatursenkung als auch die Zeitspanne bis zur Erreichung der minimalen Temperatur, werden mit steigender Dosis grösser. Eine genaue Übersicht über die Streuung der Temperaturminima gibt die Abb. 12 auf Seite 36 .

Der Verlauf der Temperaturkurven ist flacher als beim Veratrin und geht mit einer länger anhaltenden RZ-Wirkung einher, die zeitlich fast immer in die Phase sinkender Rektaltemperatur fällt. Die Schwelle der Temperaturwirkung liegt niedriger als die Schwelle der RZ-Wirkung. Eine toxische Wirkung findet sich bei allen verwendeten Dosen Aconitin bei einer geringen Anzahl von Mäusen, wobei die aufgetretenen Krämpfe in einem Fall mit der stärksten Temperatursenkung, in den beiden anderen Fällen ohne starkere Temperatursenkung als bei den übrigen Mäusen einhergingen. Anzeichen für ein Versagen des Kreislaufs konnten nicht beobachtet werden. Daraus kann gefolgert werden, dass die Temperaturwirksamkeit des Aconitins eine spezifische Giftwirkung und nicht die unspezifische Folge einer toxischen Einwirkung auf das ZNS oder eines Kreislaufkollaps ist. Der Wirkungsmechanismus dieser spezifischen Temperatursenkung ist aus diesen Versuchen nicht ersichtlich, doch kann die auffallende zeitliche Übereinstimmung von RZ-Wirkung und Temperatursenkung auf einen peripher-reflektorischen

Mechanismus hinweisen, wie schon beim Veratrin bemerkt wurde.

c) Andromedotoxin (dazu Abb. 7 und 8, Seite 30 und 31)

Nach s.c. Injektion von 2 Gamma Andromedotoxin war nach 10' bei allen Versuchsmäusen die Rektaltemperatur abgesunken. Sie erreichte nach 20-30' den niedrigsten Wert und lag dabei durchschnittlich um 1,1° bzw. 0,9° unter der Temperatur der Kontrollmäuse. Dann stieg sie langsam wieder an und überschritt nach 1h10' bereits die Rektaltemperatur der Krontrollmäuse um maximal 0,1°. Eine RZ-Wirkung zeigten nur 6 von den 10 Versuchsmäusen, während die vorübergehende Temperatursenkung bei allen auftrat. Die RZ-Wirkung fiel in die Phase sinkender Rektaltemperatur, wobei nur bei der Maus mit der stärksten Temperatursenkung (gezeichnet in Kurve 1 auf Abb. 7) noch nach dem Ende der RZ-Wirkung eine leichte Temperatursenkung eintrat. Bei den übrigen Mäusen mit RZ-Wirkung stieg die Rektaltemperatur am Ende der RZ-Wirkung wieder an.

Nach s.c.Injektion von 2,5 Gamma Andromedotoxin war die Temperatursenkung deutlicher ausgeprägt als nach 2 Gamma. Die niedrigste Rektaltemperatur wurde nach 20' erreicht. Zu diesem Zeitpunkt lag die Temperatur der Versuchsmäuse durchschnittlich 1,4° unter derjenigen der Kontrollmause. Dann stieg die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse wieder an; nach 1 Std. zeigten die Versuchsmäuse und Kontrollmäuse im Durchschnitt den gleichen Wert, danach war die Temperatur der Versuchsmäuse um 0,1° höher. Die RZ-Wirkung trat bei allen 19 Versuchsmäusen ein und fiel zeitlich fast immer in die Phase sinkender Rektaltemperatur. Erst nach dem Ende der RZ-Wirkung stieg bei den einzelnen Versuchsmäusen die Rektaltemperatur wieder an.

Nach s.c.Injektion von 5 Gamma Andromedotoxin fiel die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse steil ab, erreichte nach 30' das Minimum und lag zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt 4,1° unter der Temperatur der Kontrollmäuse. Bereits nach 1h40' wurde die Temperatur der Kontrollmäuse wieder erreicht. Die RZ-Wirkung fiel bei der Mehrzahl der Versuchsmäuse in die Phase sinkender Rektaltemperatur, reichte aber bei einigen Mäusen bis zu 10' lang auch in die Phase der wiederansteigenden Rektaltemperatur hinein.

Toxische Symptome fehlten im Bereich von 2-5 Gamma. Die Versuchsmäuse konnten sich auch nach der Dosis 5 Gamma gut am Finger festhalten, wenn sie zur Messung der Rektaltemperatur aus den

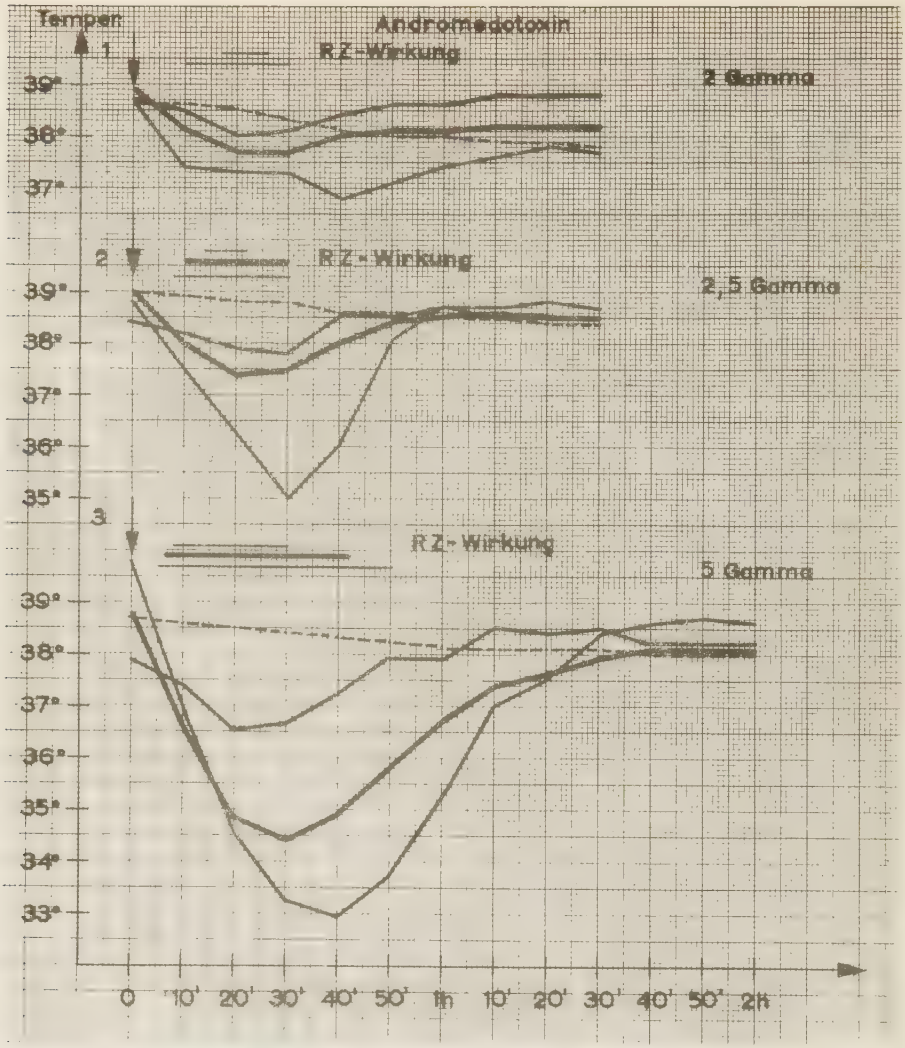


Abbildung 7 : Wirkung von Andromedotoxin auf die Rektaltemperatur bei s.c.Injektion

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1.	Versuchsmäuse 10 Kontrollmäuse 10	Andromedo NaCl phys	2 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20°
2.	Versuchsmäuse 19 Kontrollmäuse 18	Andromedo NaCl phys	2,5 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20-21°
3.	Versuchsmäuse 15 Kontrollmäuse 15	Andromedo NaCl phys	5 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	19-20°

Fortsetzung mit Kurve 4 auf der Abb. 8, nächste Seite

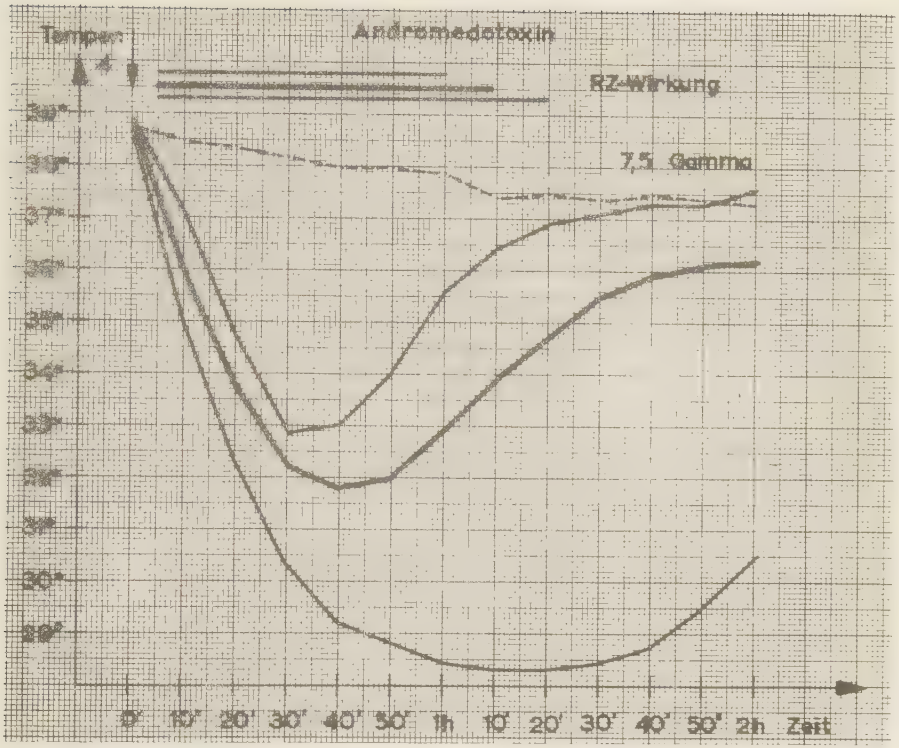


Abbildung 8 : Wirkung von Andromedotoxin auf die Rektaltemperatur bei s.c.Injektion
(Fortsetzung von Seite 30)

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
4.	Versuchsmäuse 10 Kontrollmäuse 10	Andromedo NaCl phys	7,5 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	19-20°

Einzelgläsern herausgeholt wurden. Als eine Maus nach dieser Dosis 5 Gamma ins Wasser gebracht wurde, konnte sie minutenlang wie eine nicht vorbehandelte umherschwimmen.

Nach s.c.Injektion von 7,5 Gamma Andromedotoxin fiel die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse sehr stark ab, erreichte nach 40' den niedrigsten Wert, wobei sie durchschnittlich 6,4° unter der Rektaltemperatur der Kontrollmäuse lag, und stieg dann zuerst fast ebenso schnell, später etwas langsamer wieder an. Nach 2h Versuchsdauer wurde die Rektaltemperatur der Kontrollmäuse von einzelnen Versuchsmäusen erreicht, die Mehrzahl blieb aber darunter, so dass die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse im Durchschnitt 1,3° unter

derjenigen der Kontrollmäuse blieb. Die RZ-Wirkung fiel zeitlich wieder in die Phase sinkender Rektaltemperatur, dauerte aber bei mehreren Mäusen bis zu 30' während der Phase wiederansteigender Rektaltemperatur an.

Bei dieser grössten verwendeten Dosis Andromedotoxin machten die Versuchsmäuse den Eindruck, als ob sie einschliefen. Ein Teil von ihnen konnte sich nicht mehr am Finger festhalten und rutschte ab. Beim Anfassen war der Muskeltonus deutlich vermindert, und die Mäuse fühlten sich schlaff an. Auf kurze plötzliche Geräusche reagierten sie sofort mit einem kurzen Zusammenzucken wie die Kontrollmäuse. Während des Temperaturanstiegs wurden die Versuchsmäuse wieder agil.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass Andromedotoxin in den verwendeten Dosierungen von 2-7,5 Gamma nach s.c.Injektion bei Zimmertemperatur die Rektaltemperatur der Mäuse senkt in Abhängigkeit von der Dosis, wobei sowohl der Wert der Temperatursenkung als auch die Zeitspanne bis zur Erreichung der maximalen Temperaturwirkung mit steigender Dosis grösser werden. Eine genaue Übersicht über die Streuung der Temperaturminima gibt die Abb. 13 auf S. 37 . Der Verlauf der Temperaturkurven ist beim Andromedotoxin viel steiler als bei Veratrin und Aconitin. Die RZ-Wirkung geht zeitlich mit der stärksten Temperaturwirkung zusammen, und zwar bei den kleinen Dosen 2 und 2,5 Gamma meist genau mit der Phase sinkender Rektaltemperatur, bei den Dosen 5 und 7,5 Gamma aber reicht die RZ-Wirkung deutlich in die Phase der wiederansteigenden Rektaltemperatur hinein. Bei den vergleichbaren Dosen Veratrin (36 und 54 Gamma) und Aconitin (4 Gamma) war das nicht so ausgeprägt. Die Schwelle für die Temperaturwirkung ist niedriger als die der RZ-Wirkung.

Da die Versuchsmäuse bis zur Dosis 5 Gamma keine Anzeichen für einen Kreislaufkollaps oder eine toxische Einwirkung auf das ZNS zeigten, kann man wohl eine spezifische Temperaturwirksamkeit des Andromedotoxins annehmen. Bei der hohen Dosis von 7,5 Gamma ist wegen der allgemein lähmenden Wirkung auf die Mäuse eine vorübergehende Lähmung der Temperaturregulation möglich.

d) Dosiswirkungskurven (dazu Abb. 9, Seite 33 , und Abb. 10, Seite 34)

Aus den bisher beschriebenen Temperaturkurven der Abb. 5-8 wurden die Dosiswirkungskurven zusammengestellt. Im Zeitpunkt des Temperaturminimums wurden die Temperaturdifferenzen zwischen behan-

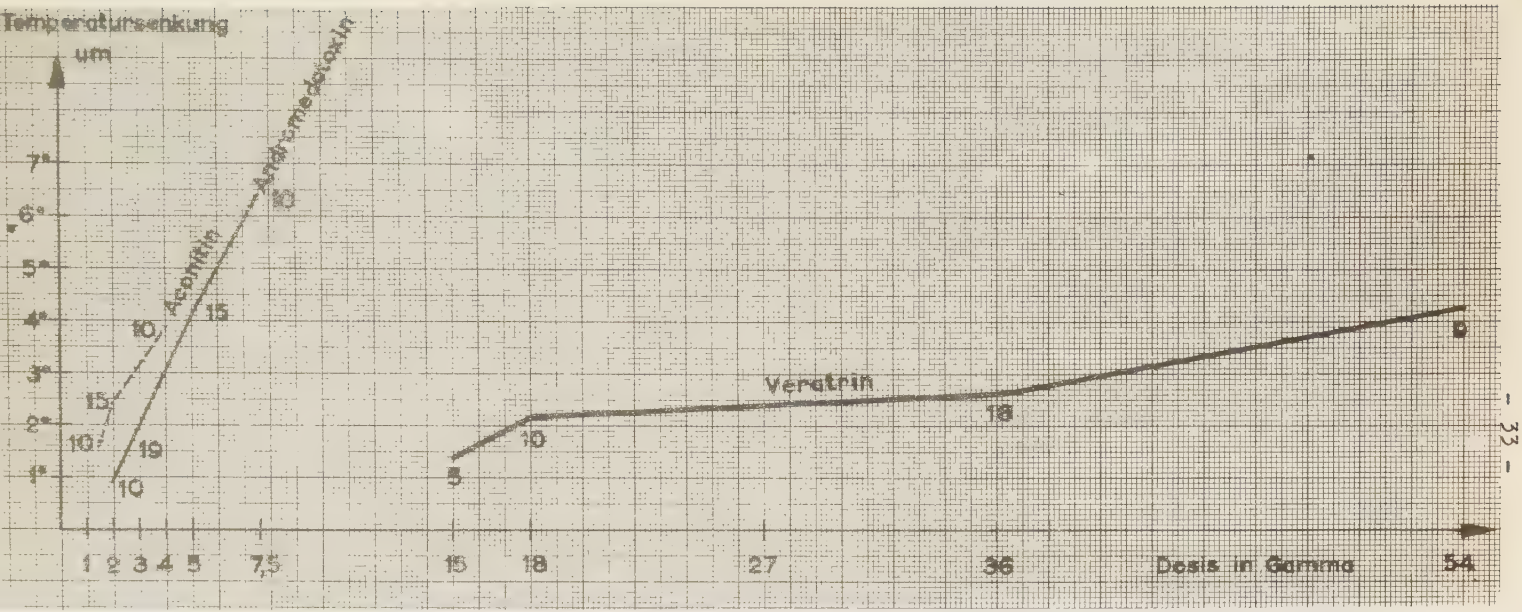


Abbildung 9 : Die Dosiswirkungskurven der drei Gifte in arithmetischer Darstellung
Die Zahlen an den einzelnen Messpunkten geben die Anzahl der Versuchsmäuse an, aus welcher der Messwert berechnet wurde.

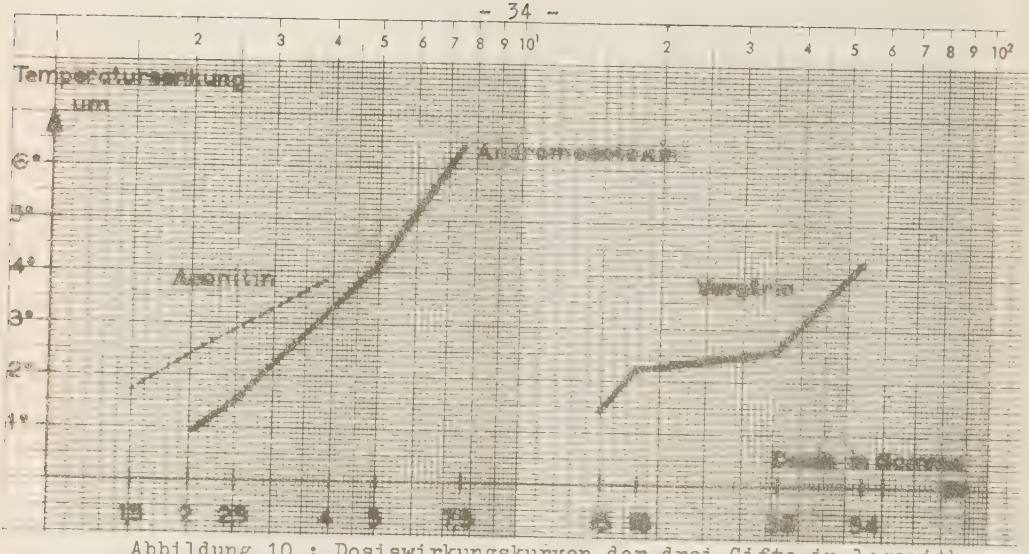


Abbildung 10 : Dosiswirkungskurven der drei Gifte in logarithmischer Darstellung (sonst Messpunkte wie in Abb.9).

delten Mäusen und Kontrollmäusen abgelesen und die Durchschnittswerte in das Koordinatensystem eingetragen.

Bei der arithmetischen Darstellung der Abb.9 auf Seite 33 verlaufen die Dosiswirkungskurven bei Aconitin und Andromedotoxin sehr steil, bei Veratrin dagegen flach. Da die Dosierungen von Veratrin einerseits und Aconitin und Andromedotoxin andererseits um eine Dezimale verschieden sind, wurde auf der Abb. 10 für die Dosen der logarithmische Masstab verwendet. Dabei ergibt sich eine weitgehende Ähnlichkeit der Dosiswirkungskurven, was man wohl als Hinweis auf eine qualitativ ähnliche Wirkungsweise der drei Gifte bezüglich der Temperaturwirksamkeit werten kann.

e) Streuung der Temperaturminima (dazu Abb.11, 12, 13, Seite 35-37)

Auf den folgenden Abb. 11-13 wurde die Lage des Temperaturminimums jeder einzelnen Versuchsmaus nach s.c.Injektion jeder verwendeten Dosis der drei Gifte bei Zimmertemperatur dargestellt und in ein Koordinantensystem mit Zeit- und Temperaturachse eingetragen. Auf der Temperaturachse wurde bei dieser Darstellung die Differenz von der niedrigsten Rektaltemperatur jeder einzelnen Versuchsmaus und dem Mittelwert aller Kontrollmäuse eingetragen und auf der Zeitachse der Zeitpunkt, an dem die maximale Temperatursenkung erreicht wurde. In einigen Fällen wurden auch die Temperaturminima aus solchen Versuchen eingezeichnet, die in den Tempera-

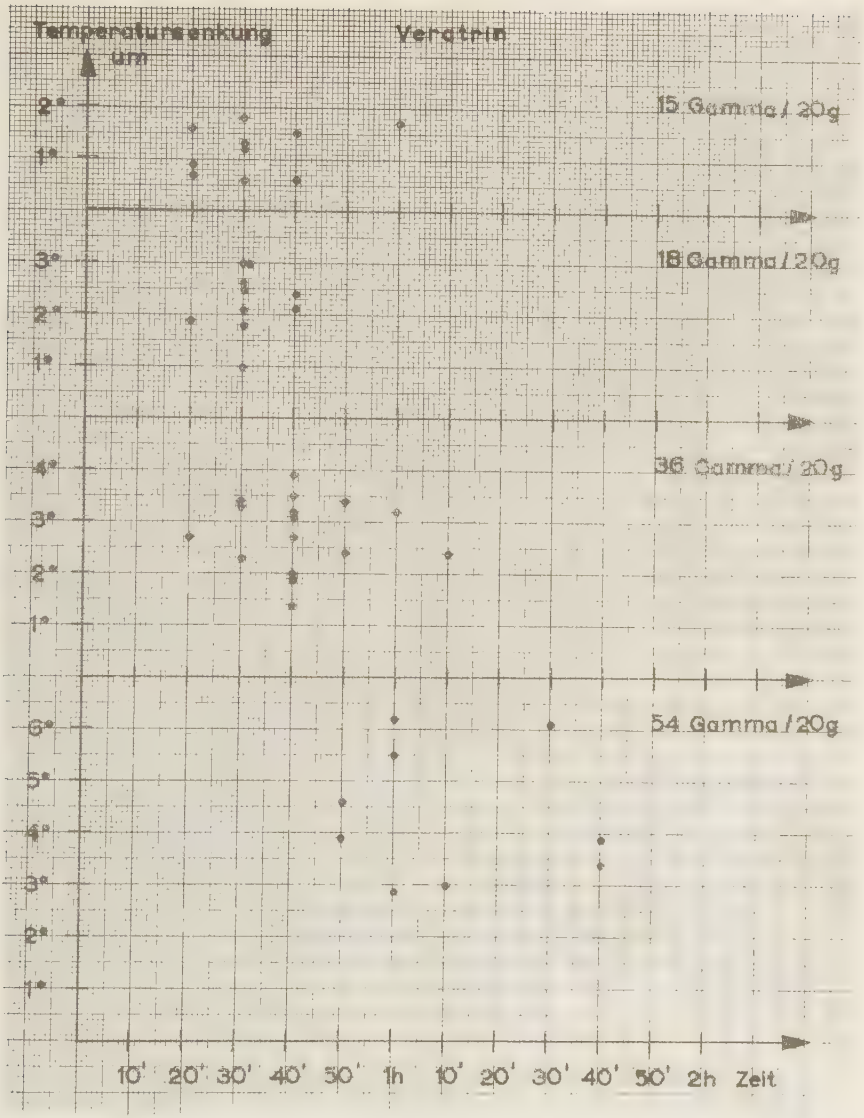


Abbildung 11 : Streuung der Temperaturminima bei Veratrin

turkurven der Abb. 5-10 nicht verwertet werden konnten, weil sie bereits kurze Zeit nach dem Erreichen der stärksten Temperaturwirkung abgebrochen worden waren. Sie konnten daher nur bei der Streuung der Temperaturminima berücksichtigt werden.

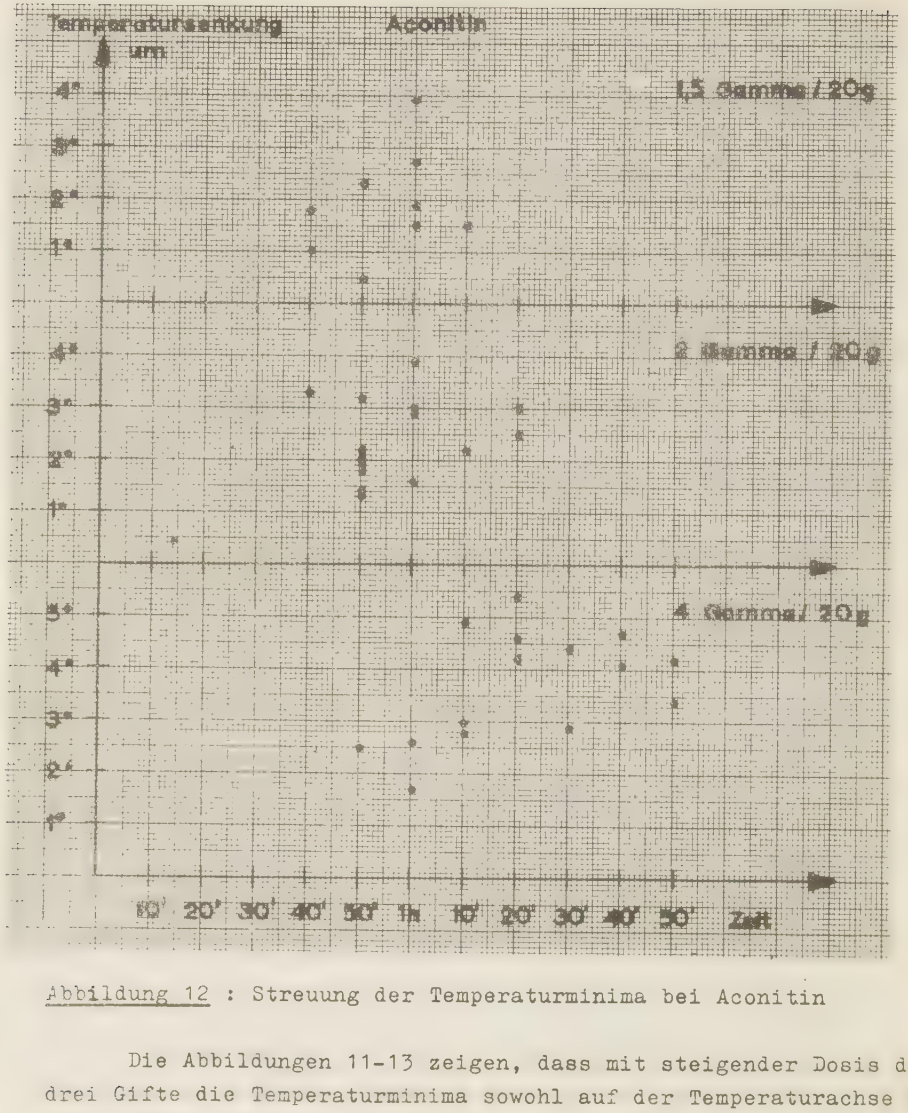


Abbildung 12 : Streuung der Temperaturminima bei Aconitin

Die Abbildungen 11-13 zeigen, dass mit steigender Dosis der drei Gifte die Temperaturminima sowohl auf der Temperaturachse als auch auf der Zeitachse stärker streuen. Bei Veratrin ist die Streuung auf der Temperaturachse geringer als auf der Zeitachse. Das gleiche gilt für Aconitin. Beim Andromedotoxin dagegen findet man eine etwas geringere Streuung auf der Zeitachse, dafür aber eine grössere Streuung auf der Temperaturachse. Diese Unterschiede in der Streuung der Temperaturminima bedingen hauptsächlich den flacheren Verlauf der Temperaturkurven von Veratrin und Aconitin gegenübe

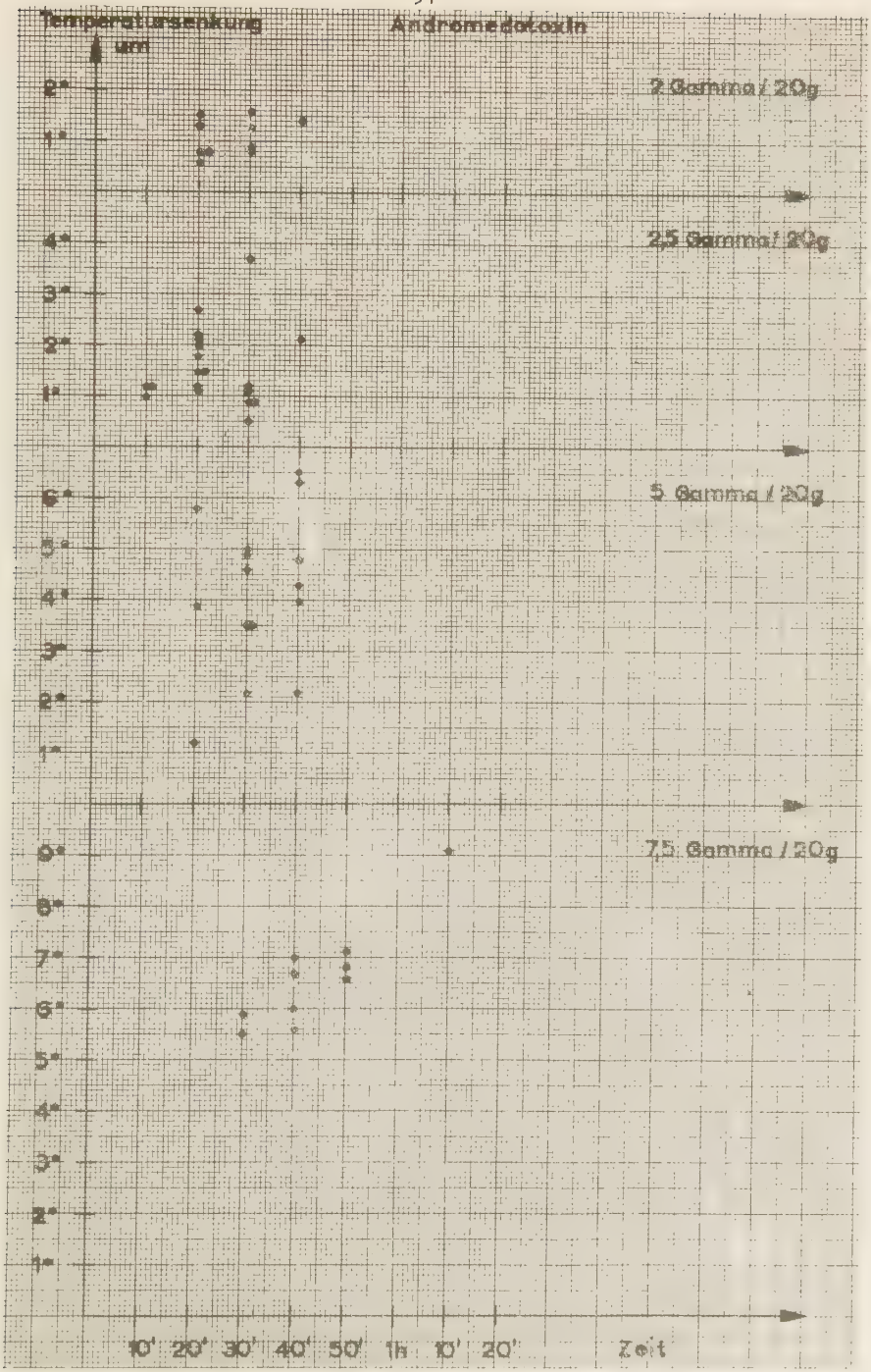


Abbildung 13 : Streuung der Temperaturminima bei Andromedotoxin

der des Andromedotoxins. Es hat den Anschein, als ob es sich nicht um einen Fehler infolge der kleinen Versuchszahl, sondern um einen echten qualitativen Unterschied handelt.

Die Streubreite der Temperatursenkung bei den drei Giften wurde nach der üblichen Berechnung für die Streuung:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x-\bar{x})^2}{N-1}}$$

ermittelt, wobei x = Einzelwert, $\bar{x}$ = Mittelwert und N = Versuchszahl bedeutet. Dabei wurden die Werte der maximalen Temperatursenkung der einzelnen Mäuse ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Berechnung zeigt die folgende Tabelle 4 :

Veratrin :	15 Gamma (5)	$s = \pm 0,5$	$\bar{x} = 1,4°C$
	18 Gamma (10)	$s = \pm 0,6$	$\bar{x} = 2,2$
	36 Gamma (16)	$s = \pm 0,8$	$\bar{x} = 2,6$
	54 Gamma (9)	$s = \pm 1,2$	$\bar{x} = 4,3$
Aconitin :	1,5 Gamma (10)	$s = \pm 0,9$	$\bar{x} = 1,7$
	2 Gamma (15)	$s = \pm 0,7$	$\bar{x} = 2,4$
	4 Gamma (10)	$s = \pm 1,0$	$\bar{x} = 3,9$
Andromedotoxin :	2 Gamma (10)	$s = \pm 0,4$	$\bar{x} = 1,1$
	2,5 Gamma (19)	$s = \pm 0,8$	$\bar{x} = 1,4$
	5 Gamma (15)	$s = \pm 1,5$	$\bar{x} = 4,1$
	7,5 Gamma (10)	$s = \pm 1,2$	$\bar{x} = 6,4$

Tabelle 4 : Berechnung der Streuung der drei Gifte. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Versuchsmäuse, s die Streuung der maximalen Temperatursenkung und $\bar{x}$ den Mittelwert der maximalen Temperatursenkung an.

Die Streubreite der Temperatursenkung der drei Gifte ist relativ gering. Zwischen den drei Giften bestehen Unterschiede Bei Veratrin nimmt die Streubreite mit steigender Dosis zu, bei Aconitin und Andromedotoxin hat je einmal eine kleinere Dosis eine grössere Streubreite als die folgende höhere Dosis.

3.) s.c.Injektion bei 36°

Die folgenden Versuche wurden ausgeführt, um die Temperaturwirksamkeit der drei Gifte in höherer Umgebungstemperatur zu untersuchen und möglicherweise weitere Hinweise für eine nach den bisherigen Versuchsergebnissen angenommene spezifische temperatursenkende Wirkung bzw. eine mögliche Lähmung der Temperaturregulation zu finden.

a) Veratrin (dazu Abb. 14, Seite 41)

Nach s.c. Injektion von 12 Gamma Veratrin in 36° Umgebungstemperatur bei 5 Versuchsmäusen war nach 10' bei 2 von ihnen die Rektaltemperatur um 0,2° angestiegen und fiel dann ab, die drei übrigen reagierten nur mit einer Temperatursenkung. Die Temperaturdifferenz zwischen Versuchs- und Kontrollmäusen war sehr gering und betrug im Zeitpunkt der maximalen Temperaturwirkung nach 50' 0,7° im Durchschnitt. Eine RZ-Wirkung trat bei allen 5 Mäusen auf und fiel zeitlich sowohl in den vorübergehenden Temperaturanstieg als auch in die Phase sinkender Rektaltemperatur. Toxische Symptome traten nicht auf.

Nach s.c. Injektion von 18 Gamma Veratrin war bei 3 von 6 Versuchsmäusen nach 10' die Rektaltemperatur bis maximal 0,6° angestiegen und fiel dann ab, die anderen Mäuse reagierten nur mit einer Senkung der Rektaltemperatur. Nach 40' lag die Temperatur der Versuchsmäuse maximal im Durchschnitt 1,1° unter derjenigen der Kontrollmäuse, dann stieg sie langsam wieder an, ohne nach 2h Versuchsdauer die Rektaltemperatur der Kontrollmäuse wieder erreicht zu haben. Die RZ-Wirkung fiel zeitlich bei der Hälfte der Versuchsmäuse sowohl in die anfängliche Temperaturerhöhung als auch in die nachfolgende Temperatursenkung, bei der anderen Hälfte nur in die Phase der Temperatursenkung. Die RZ-Wirkung trat bei allen Versuchsmäusen auf und war vor dem Wiederanstieg der Rektaltemperatur beendet. Toxische Symptome traten nicht auf.

Nach s.c.Injektion von 36 Gamma Veratrin stieg bei 11 von 12 Versuchsmäusen die Rektaltemperatur an, durchschnittlich um 0,7° (bei 2 Mäusen, die während des Versuches ad exitum kamen, sogar um maximal 2,6° und 1,8°), dann fiel sie deutlich ab, erreichte nach 1h20' und 1h50' den niedrigsten Wert und lag dabei nur 0,3 - 0,4° unter der Temperatur der Kontrollmäuse. Die Temperatur der Versuchsmäuse blieb auf dem erreichten niedrigeren Niveau und stieg nicht

wieder an. 2 Mäuse kamen während des Versuches ad exitum, nachdem sie Rektaltemperaturen von maximal 42,6 und 42° erreicht hatten. Etwa 20' ante finem zeigten sie eine starke Erregung, gingen im Kreise oder sprangen dauernd hoch oder hatten Krämpfe, ante finem sperrten sie das Maul auf, wobei man sehen konnte, dass Zunge und sichtbare Schleimhäute und die Haut an der Schnauze deutlich cyanotisch waren. Sie litten offenbar an Sauerstoffmangel. Die RZ-Wirkung fiel zeitlich in die Phase des Temperaturanstieges und anschliessenden Abfalls. Auch nach dem Ende der RZ-Wirkung trat bei den meisten Mäusen noch ein geringer Abfall der Rektaltemperatur auf.

Zusammenfassend kann man also feststellen, dass Veratrin nach s.c.Injektion bei den Mäusen in 36° Umgebungstemperatur in der Dosierung 12 und 18 Gamma etwa bei der Hälfte der Tiere temperaturerhöhend und dann -senkend und bei der anderen Hälfte nur temperatursenkend, in der Dosis von 36 Gamma aber bei fast allen Mäusen temperaturerhöhend und dann -senkend wirkt. Die RZ-Wirkung geht mit Temperaturerhöhung und -senkung einher, wobei aber auch nach dem Ende der RZ-Wirkung noch ein geringer Temperaturabfall auftreten kann. Dies wurde bei Zimmertemperatur nach s.c.Injektion von 36 Gamma Veratrin niemals beobachtet.

Vergleicht man die Ergebnisse über die Temperaturwirksamkeit von Veratrin bei Zimmertemperatur (Seite 22 f. und Abb. 5) und bei 36° Umgebungstemperatur, so findet man, dass die Dosen 18 und 36 Gamma Veratrin bei Zimmertemperatur die Rektaltemperatur der Mäuse in allen Fällen senken, bei hoher Umgebungstemperatur aber die Rektaltemperatur entweder sofort senken oder zunächst erhöhen und dann senken.

Da die Versuchsmäuse im Gegensatz zu den Kontrollmäusen eine sehr starke Speichelsekretion zeigten und ein nasses Fell hatten (siehe auch Tab.3 auf Seite 19 und Seite 17), hätte man vermuten können, die Temperaturerhöhung sei die Folge einer Exsikkose. Es zeigte sich beim Vergleich der Gewichte von Versuchs- und Kontrollmäusen vor Beginn und nach Beendigung des Versuches mit 18 Gamma Veratrin ein Gewichtsverlust von 5,92 % bei den Versuchsmäusen und 5,86 % bei den Kontrollmäusen nach 2h30' Versuchsdauer, und nach 36 Gamma Veratrin ein Gewichsverlust von 6,43 % bei den Versuchsmäusen und 5,85 % bei den Kontrollmäusen nach 2h30' Versuchsdauer. Es trat also tatsächlich ein etwas stärkerer Gewichtsverlust bei den mit Veratrin behandelten Tieren auf.

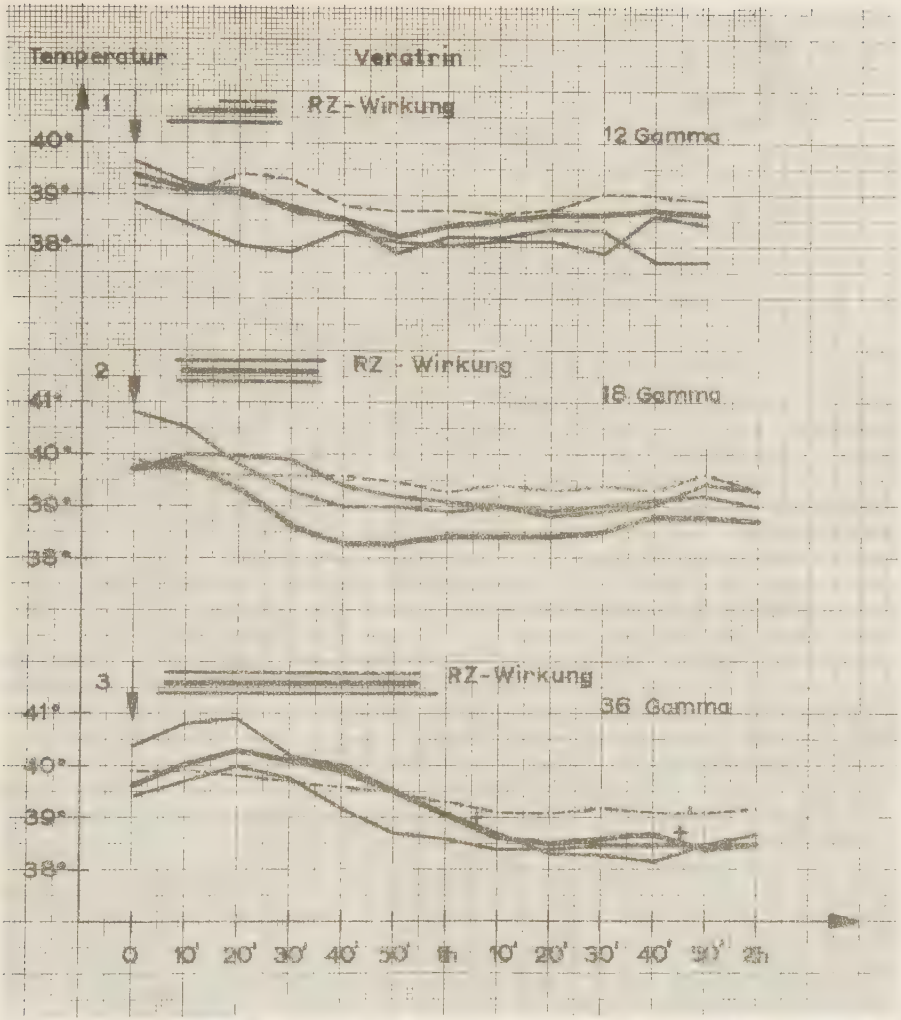


Abbildung 14 : Wirkung von Veratrin auf die Rektaltemperatur bei s.c. Injektion in 36° Umgebungstemperatur

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1.	Versuchsmäuse 5 Kontrollmäuse 5	Veratrin NaCl phys	12 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	36°
2.	Versuchsmäuse 6 Kontrollmäuse 6	Veratrin NaCl phys	18 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	36°
3.	Versuchsmäuse 12* Kontrollmäuse 12	Veratrin NaCl phys	36 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	36°

*davon 2 während des Versuches gestorben, gekennzeichnet mit + in der Kurve 3.

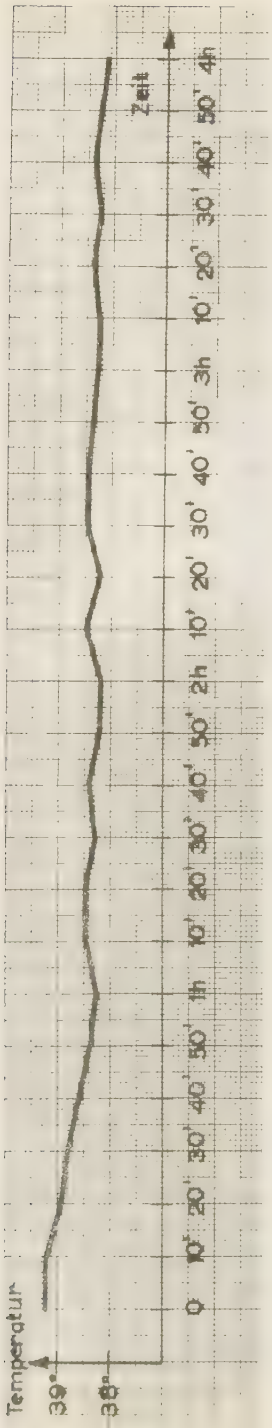


Abbildung 15 : Rektaltemperatur von 6 Mäusen, die 4 Stunden im Brutschrank bei 36° Temperatur gehalten wurden. Ihr Gewichtsverlust betrug 8,9 %.

Um zu klären, ob starker Flüssigkeitsverlust allein eine Erhöhung der Rektaltemperatur herbeiführen kann, diente der folgende Versuch, bei dem 6 Mäuse aus dem Sammelkäfig genommen, gewogen und unter den gleichen Bedingungen wie bei den beschriebenen Versuchen in 36° Umgebungstemperatur im Brutschrank über 4 Stunden beobachtet und gemessen wurden (Abb. 15). 2 Mäuse wurden 0,2 ml phys.Nacl / 20 g s.c.injiziert, 2 Mäusen wurde nur die Injektionskanüle kurz s.c. eingestochen, die 2 übrigen Mäuse blieben unbehandelt. Alle 10' wurde die Rektaltemperatur gemessen. Während der Versuchsdauer wurde kein Wasser oder Futter gereicht. Dabei stellte sich heraus, dass die Rektaltemperatur bei den drei verschieden behandelten Mäusegruppen ohne deutlichen Unterschied langsam bis durchschnittlich 1°herunterging. Bei keiner Maus zeigte sich ein vorübergehender wesentlicher Temperaturanstieg. Die Mäuse benetzten ihr Fell nicht mehr als die Kontrollmäuse bei den Versuchen in 36° Umgebungstemperatur mit wesentlich kürzerer Versuchsdauer. Sie hatten nur vorübergehend feuchte Schnauzen. Toxische Symptome traten nicht auf, dennoch fand sich nach 4h Versuchsdauer ein Gewichtsverlust von 8,9 %. Daraus kann man schliessen, dass der Flüssigkeitsverlust allein nicht für die Temperaturwirksamkeit des Veratrins bei 36° Umgebungstemperatur verantwortlich ist.

Da die nach 36 Gamma Veratrin im Brutschrank ad exitum gekommenen Mäuse unter den Zeichen des Sauerstoffmangels zugrundegingen, bleibt noch zu klären, inwieweit eine Atemhemmung oder ein Versagen des Kreislaufs an der Temperaturwirksam-

keit des Giftes beteiligt sind. Dazu dienten die Versuche auf Seite 49ff.

b) Aconitin (dazu Abb. 16, Seite 44)

Nach s.c.Injektion von 2 Gamma Aconitin in 36° Umgebungstemperatur zeigten 2 von 6 Versuchsmäusen nach 10' eine Erhöhung der Rektaltemperatur bis maximal 0,5° und dann einen Abfall, die übrigen 4 reagierten nur mit einer Senkung der Rektaltemperatur. Das Temperaturminimum wurde nach 1h10' erreicht. In diesem Zeitpunkt lag die Temperatur der Versuchsmäuse im Durchschnitt 1° unter derjenigen der Kontrollmäuse. Nach 1h50' Versuchsdauer hatte die nur langsam ansteigende Temperatur der Versuchsmäuse den Stand der Kontrollmäuse noch nicht erreicht. Die RZ-Wirkung fiel zeitlich in die Phase des Temperaturanstiegs und der nachfolgenden Senkung bzw. nur in die Phase der sinkenden Rektaltemperatur. Auch nach dem Ende der RZ-Wirkung fiel die Rektaltemperatur noch weiter ab. Toxische Symptome fehlten.

Nach s.c. Injektion von 4 Gamma Aconitin erfolgte bei 12 von 15 Versuchsmäusen eine Temperatursenkung bis zum Minimum nach 1h10'-1h30', bei dem die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse 1,3° unter der Temperatur der Kontrollmäuse lag (Kurve 3 der Abb. 16), danach blieb bei ihnen die Rektaltemperatur praktisch auf diesem niedrigen Niveau ohne eine deutliche Tendenz wiederanzusteigen. Bei den übrigen 3 Versuchsmäusen verlief die Temperaturkurve grundsätzlich anders : 2 hatten zunächst einen geringen Abfall der Rektaltemperatur um 0,1° und 0,3°, bei einer war diese nach 10' gleich geblieben, dann stieg bei allen 3 die Rektaltemperatur stark an und erreichte Werte von maximal 41-41,2°. Diese 3 Versuchsmäuse kamen ad exitum unter den Zeichen des Sauerstoffmangels (weit geöffnete Schnauze, cyanotische Verfärbung von Schnauze, Zunge und sichtbaren Schleimhäuten, stark verlangsamte Atmung) nach 33', 1h12'und 2h02'(2' nach Beendigung des Versuches). Die RZ-Wirkung fiel zeitlich in die Phase sinkender Rektaltemperatur, bzw. ansteigender Rektaltemperatur.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass Aconitin nach s.c. Injektion bei 36° Umgebungstemperatur in den Dosen 2 und 4 Gamma bei den Mäusen meist temperatursenkend wirkt, bei einem Teil der Tiere aber temperaturerhöhend mit tödlichem Ausgang nach der grösseren Dosis. Wieder zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung zwischen RZ-Wirkung und Temperatursenkung, doch kann bei toxischen Dosen Aconitin die RZ-Wirkung auch mit einer gesteigerten Rektal-

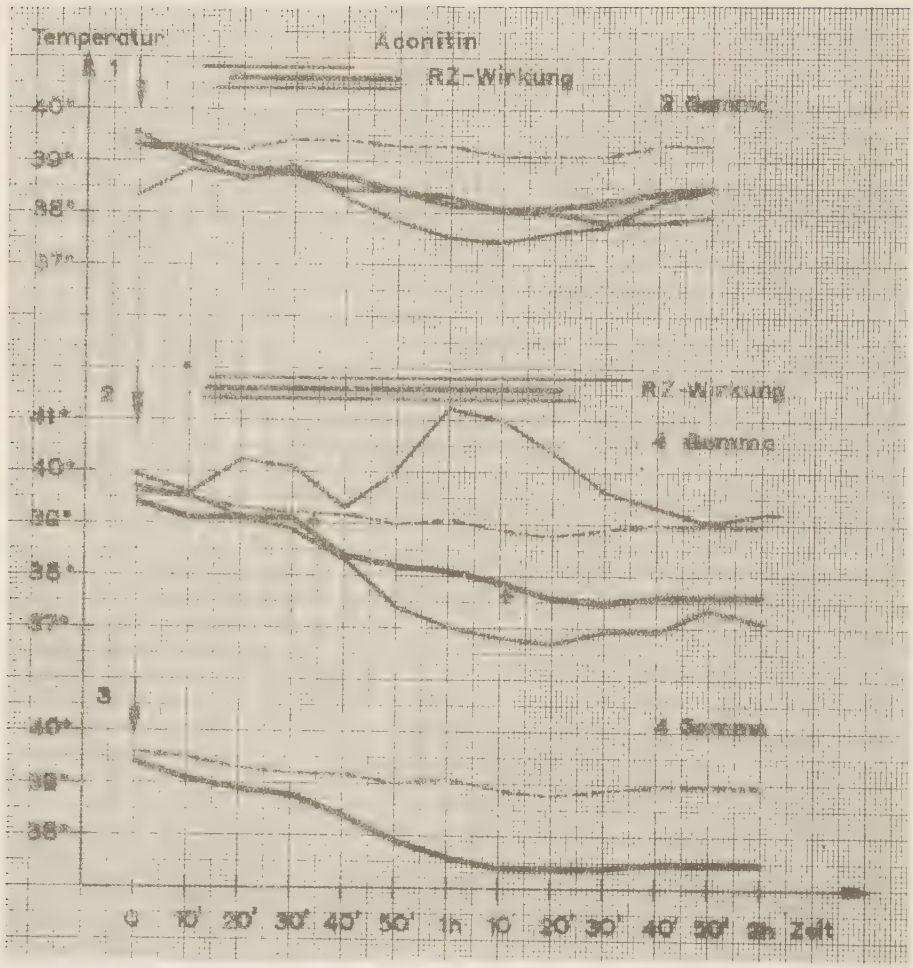


Abbildung 16 : Wirkung von Aconitin auf die Rektaltemperatur bei s.c. Injektion in 36° Umgebungstemperatur

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1.	Versuchsmäuse 6 Kontrollmäuse 6	Aconitin Nacl phys	2 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	36°
2.	Versuchsmäuse 15* Kontrollmäuse 15	Aconitin NaCl phys	4 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	36°

*davon 2 während und 1 unmittelbar nach Beendigung des Versuches gestorben, gekennzeichnet mit + in Kurve 2. Kurve 3 zeigt den Temperaturverlauf der überlebenden Mäuse.

Temperatur einhergehen. Die bei Zimmertemperatur beobachtete aktiv temperatursenkende Wirkung des Aconitins (Seite 25 ff. und Abb. 6) ist also auch bei erhöhter Umgebungstemperatur vorhanden. Der Mechanismus dieser aktiv temperatursenkenden Wirkung geht aus den bisherigen Versuchen nicht hervor, doch kann auch hier wieder die Übereinstimmung von Temperatursenkung und RZ-Wirkung, die sehr wahrscheinlich peripher-reflektorisch ausgelöst wird, einen Hinweis für einen peripheren Wirkungsmechanismus geben.

c) Andromedotoxin (dazu Abb. 17 und 18, Seite 46 und 47)

Nach s.c.Injektion von 2,5 Gamma Andromedotoxin bei 36° Umgebungstemperatur sank bei 5 von 6 Versuchsmäusen die Rektaltemperatur ab, bei einer stieg sie nach 10′ um 0,1° an und fiel dann ebenfalls ab. Nach 30′ wurde das Temperaturminimum erreicht. Zu diesem Zeitpunkt lag die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse durchschnittlich 0,5° unter derjenigen der Kontrollmäuse. Darauf stieg die Temperatur bei den Versuchsmäusen wieder an und überschritt die der Kontrollmäuse nach 1h20′ sogar bis maximal 0,2°. Die RZ-Wirkung fiel zeitlich in die Phase sinkender Rektaltemperatur bzw. bei der einen Maus ausserdem in die anfängliche geringe Temperaturerhöhung. Toxische Symptome traten nicht auf.

Nach s.c. Injektion von 5 Gamma Andromedotoxin bei 15 Versuchsmäusen war nach 10′ bei 7 Mäusen die Rektaltemperatur abgefallen, bei 3 auf der gleichen Höhe geblieben und bei den restlichen 5 bis maximal 0,4° angestiegen. Danach erfolgte bei allen Versuchsmäusen ein deutlicher Temperaturabfall, bis nach 40′ das Minimum erreicht wurde und die Rektaltemperatur der Versuchsmäuse 1,5° unter der Temperatur der Kontrollmäuse lag, Danach stieg die Rektaltemperatur langsam wieder an, doch lag sie nach 2h Versuchsdauer noch durchschnittlich 0,5° unter derjenigen der Kontrollmäuse. Die RZ-Wirkung fiel zeitlich in die Phase sinkender Rektaltemperatur bzw. vorübergehender Erhöhung und anschliessender Senkung Auch nach dem Ende der RZ-Wirkung kamen bei einzelnen Mäusen noch beträchtliche Temperatursenkungen vor. Toxische Symptome traten nicht auf.

Bei diesen Versuchen mit der Dosis 5 Gamma Andromedotoxin trat starker Speichelfluss auf, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, die nur feuchte Schnauzen hatten und deren Fell auf der Brust durch geringen Speichelfluss höchstens etwas struppig wurde. Bei einem

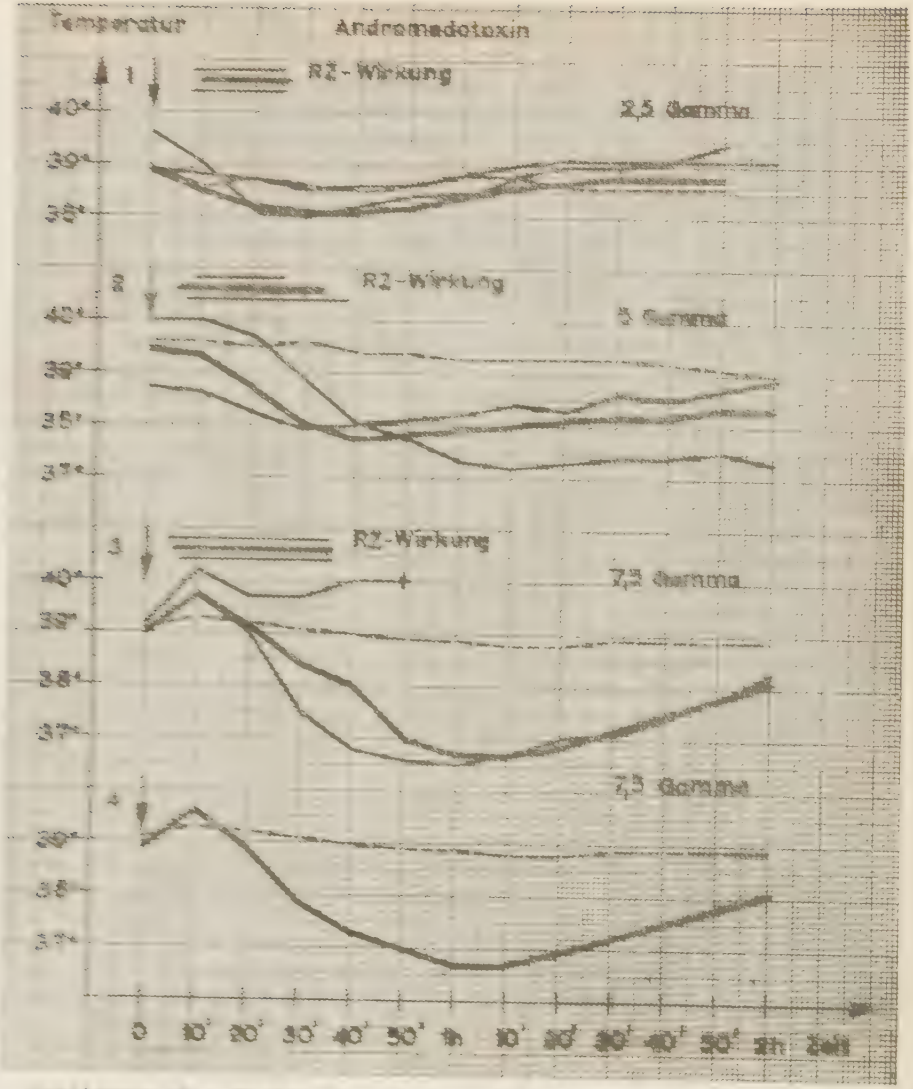


Abbildung 17 : Wirkung von Andromedotoxin auf die Rektaltemperatur bei s.c.Injektion in 36° Umgebungstemperatur

Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1. Versuchsmäuse 5 Kontrollmäuse 5	Andromedo NaCl phys	2,5 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	36°
2. Versuchsmäuse 15 Kontrollmäuse 15	Andromedo NaCl phys	5 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	36°
3. Versuchsmäuse 4* Kontrollmäuse 6	Andromedo NaCl phys	7,5 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	36°

* davon 1 während des Versuches gestorben, gekennzeichnet mit + in der Kurve 3, Kurve 4 = Temperatur der überlebenden Mäuse.

Vergleich der Mäusegewichte vor und nach den Versuchen fand sich bei den Versuchsmäusen ein Gewichtsverlust von 5,10 % gegenüber 5,17 % bei den Kontrollmäusen. Die Versuchsmäuse hatten also nicht mehr Flüssigkeit verloren als die Kontrollmäuse.

Nach s.c.Injektion von 7,5 Gamma Andromedotoxin war nach 10' bei den 4 Versuchsmäusen die Rektaltemperatur bis maximal 1° erhöht.

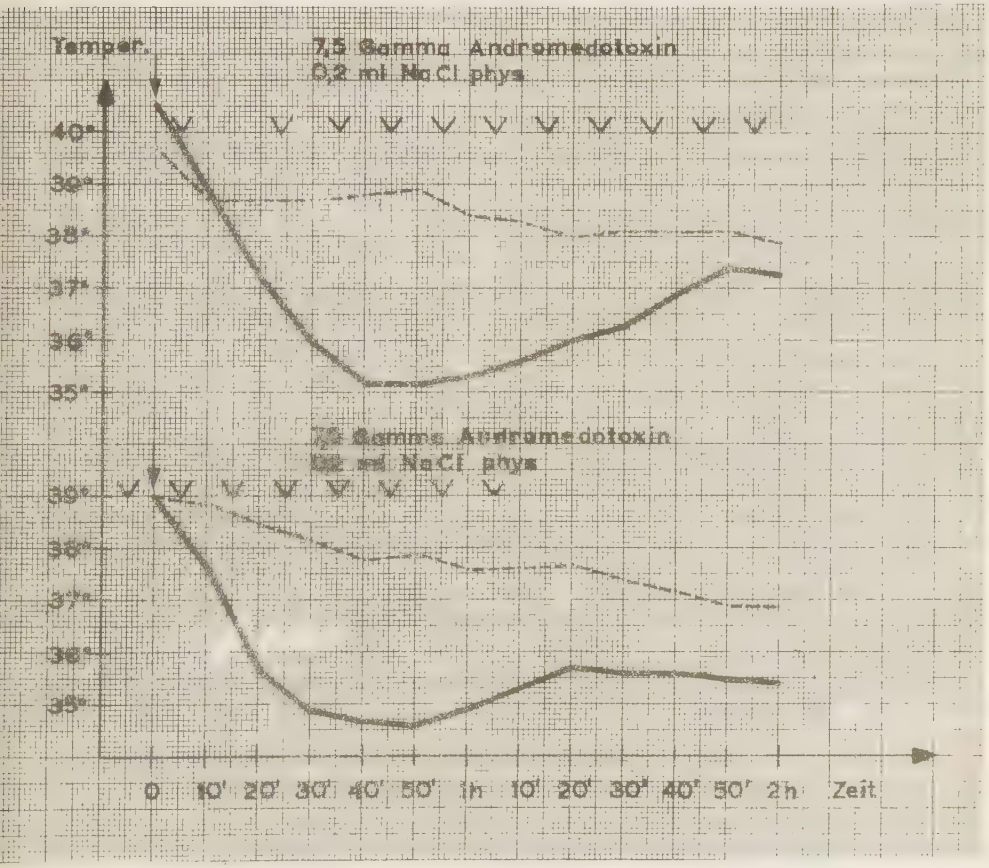


Abbildung 18 : Wirkung von Andromedotoxin auf die Rektaltemperatur bei s.c.Injektion in 36° Umgebungstemperatur. 2 Versuche mit je 2 Versuchs- und 2 Kontrollmäusen, die mehrfach in Wasser von 30° getaucht wurden (V V).

Bei einer Maus, die nach 47' unter den Anzeichen der Erstickung ad exitum kam, erfolgte nach vorübergehender Temperatursenkung ein erneuter Anstieg. Bei den anderen Mäusen fiel die Rektaltemperatur stark ab und erreichte nach 1h den niedrigsten Wert, 2,1° unter der Temperatur der Kontrollmäuse in diesem Zeitpunkt. Dann stieg sie fast ebenso schnell wieder an, lag aber bei Versuchsende nach 2h im Durchschnitt noch 0,6° unter der Temperatur der Kontrollmäuse. Die RZ-Wirkung fiel in die Phase der ansteigenden und dann abfallenden Rektaltemperatur. Auch nach dem Ende der RZ-Wirkung fand noch ei starker Temperaturabfall statt.

In zwei weiteren Versuchen mit 7,5 Gamma Andromedotoxin sollte untersucht werden, ob die Temperaturwirksamkeit von Andromedotoxin bei 36° Umgebungstemperatur nur eine Folge des Speichelflusses ist, der bei den Versuchsmäusen im Gegensatz zu den Kontrollmäusen in so starkem Masse auftritt (vergleiche auch Seite 17 und 19). Zu diesem Zweck wurde sowohl den Versuchsmäusen als auch den Kontrollmäusen durch häufiges Eintauchen in Wasser von 30° Temperatur die Möglichkeit gegeben, sich abzukühlen. In beiden Versuchen blieb die oben beschriebene anfängliche Temperaturerhöhung bei den Versuchsmäusen aus; es ergab sich nur ein starker Abfall der Rektaltemperatur und nach Erreichen des Minimums bei 40' ein Wiederansteigen der Rektaltemperatur. Der Verlauf der Rektaltemperatur der Kontrollmäuse unterscheidet sich deutlich von dem der mit Andromedotoxin behandelten Mäuse (Abb. 18, Seite 47). Die Benetzungsfähigkeit der Felle von Versuchs- und Kontrollmäusen zeigte einen auffallenden Unterschied : Nach einmaligem Eintauchen war das Fell der mit Andromedotoxin behandelten Mäuse bereits klatschnass und lag der Haut glatt an, bei den Kontrollmäusen war das Fell auch nach zweimaligem Eintauchen ins Wasser noch struppig und die Haare standen weit von der Haut ab. Erst nach 5-7maligem Eintauchen waren keine Unterschiede in der Benetzung mehr zu beobachten. Unter der Einwirkung des Giftes scheint sich also die Beschaffenheit des Felles so zu verändern, dass eine starke Benetzbarkeit entsteht, vielleicht durch Abgabe von Netzmitteln durch die Haut oder mit dem Speichel. Wegen der verschiedenen Benetzung der Felle von Versuchs- und Kontrollmäusen konnten bei diesen beiden Versuchen keine gleichen Bedingungen für die Wärmeabgabe geschaffen werden, denn theoretisch könnte die bessere Benetzbarkeit auch zu einer stärkeren Wärmeabgabe und damit Abkühlung führen. Es bleibt daher offen, ob die Temperaturwirksamkeit des Andromedotoxins und evtl. auch der beiden anderen Gifte bei 36° Umgebungstemperatur durch Speichelfluss und Abgabe von Netz-

mitteln auf das Fell ermöglicht wird. Dies könnte evtl. durch Zugabe von Netzmitteln in das zum Eintauchen der Kontrollmäuse bereitstehende Wasser bei sonst gleichen Versuchsbedingungen wie bei den beiden letzten Versuchen untersucht werden.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass Andromedotoxin nach s.c.Injektion bei 36° Umgebungstemperatur in der Dosis 2,5 Gamma die Rektaltemperatur der Mäuse meist sofort senkt, in der Dosis 5 Gamma teils sofort senkt, teils erst nach einer vorübergehenden Erhöhung senkt und in der Dosis 7,5 Gamma die Rektaltemperatur zuerst deutlich erhöht und dann stark senkt. Die RZ-Wirkung fällt zeitlich mit der Temperatursenkung bzw. dem Temperaturanstieg und der nachfolgenden -senkung zusammen. Erst bei den höheren Dosen 5 und besonders 7,5 Gamma dauert die Temperatursenkung zum Teil wesentlich länger als die RZ-Wirkung. Auch in der erhöhten Umgebungstemperatur ist Andromedotoxin wesentlich weniger toxisch als die beiden anderen Gifte : Veratrin und Aconitin führen schon bei zweifacher DE 100 bei einem Teil der Tiere zum Tode, Andromedotoxin erst bei dreifacher DE 100.

E) Wirkung auf Atmung und Herzfrequenz

Bei den folgenden Versuchen wurden gleichzeitig Herz- und Atemfrequenz, RZ-Frequenz und Rektaltemperatur gemessen. Da sich die Darstellung der RZ-Frequenz von der bisherigen Darstellung der RZ-Wirkung unterscheidet, soll sie hier kurz erläutert werden. Es ist die RZ-Frequenz pro Minute angegeben, die sich bei der Auszählung aus der Registrierung der Atemfrequenz, die alle 10′ vorgenommen wurde, ergab. Ausserdem ist als Anfang der RZ-Frequenzkurve der Zeitpunkt genommen worden, an dem das erste RZ auftrat, und als Ende der Kurve der Zeitpunkt, an dem das letzte RZ beobachtet wurde.

1.) Veratrin (Dazu Abb. 19, Seite 50)

Nach s.c.Injektion von 18 Gamma Veratrin bei Zimmertemperatur traten ausser der bereits beschriebenen Senkung der Rektaltemperatur (Seite 23) eine mässige Abnahme der Herzfrequenz und eine stärkere Abnahme der Atemfrequenz auf. Bereits nach 10′ war die maximale atmungsverlangsamende Wirkung erreicht, dann stieg die Atemfrequenz wieder an, ohne nach 2h Versuchsdauer den Ausgangswert wieder erreicht zu haben. Die Herzfrequenz hatte ihr Minimum nach 30′, stieg dann langsam wieder an und stellte sich nach 1h auf ein niedrigeres Niveau als der Ausgangswert ein. Die

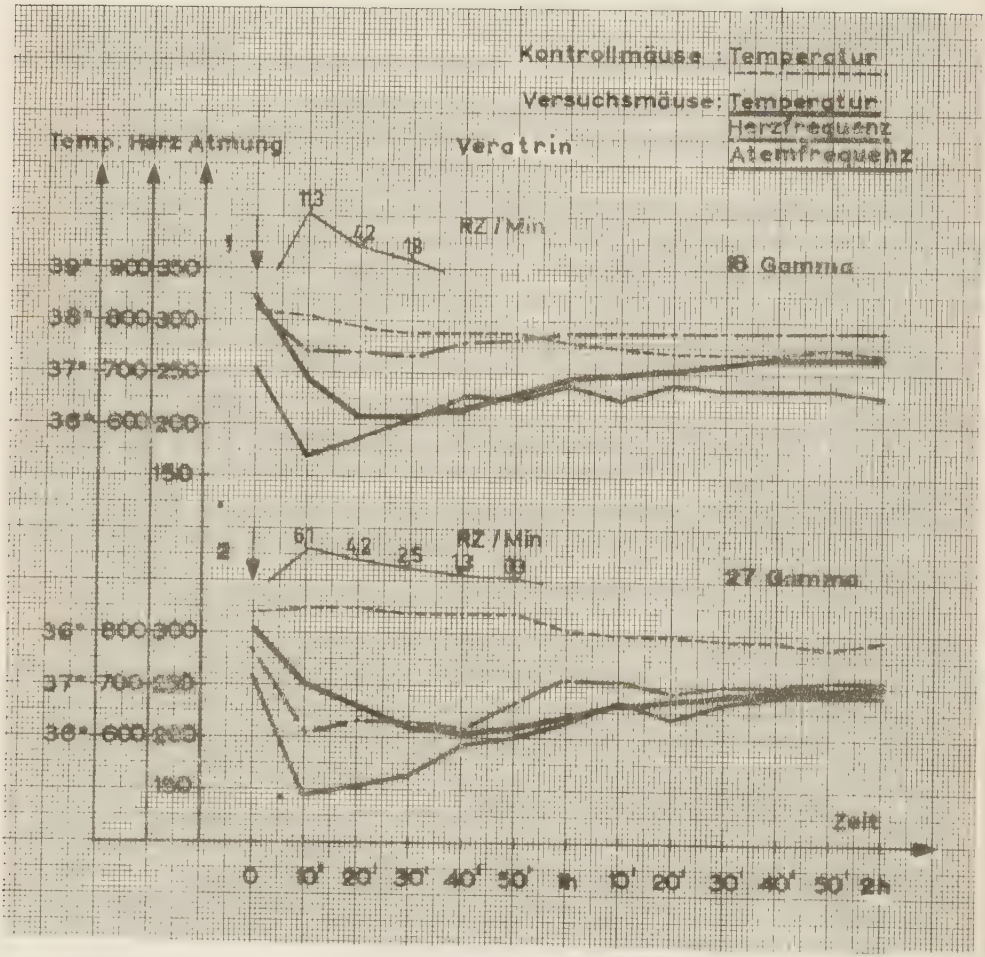


Abbildung 19 : Wirkung von Veratrin auf Herz- und Atemfrequenz, Rektaltemperatur und RZ-Frequenz

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1.	Versuchsmäuse 5 Kontrollmäuse 5	Veratrin NaCl phys	18 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20°
2.	Versuchsmäuse 5 Kontrollmäuse 5	Veratrin NaCl phys	27 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	21-23°

maximale RZ-Frequenz wurde nach 10' registriert und fiel mit der maximalen Atmungsverlangsamung zusammen.

Nach s.c.Injektion von 27 Gamma Veratrin fielen ausser der Rektaltemperatur die Herz- und Atemfrequenz deutlich ab. Die maximale Atmungswirkung wurde nach 10′ erreicht, dann erhöhte sich die Atemfrequenz wieder, ohne nach 2h Versuchsdauer den Ausgangswert zu erreichen. Die maximale Wirkung auf die Herzfrequenz trat nach 10-30′ auf, dann erhöhte sich die Herzfrequenz langsam, erreichte aber auch nicht wieder die Höhe des Ausgangswertes. Die maximale RZ-Wirkung wurde nach 10′ registriert und stimmte damit zeitlich mit der maximalen Atmungswirkung überein.

Die Senkung der Rektaltemperatur geht also mit einer Abnahme der Herz- und Atemfrequenz einher. Berechnet man die maximale Verlangsamung von Atmungs- und Herzfrequenz in % vom Ausgangswert, so ergibt sich nach 18 Gamma Veratrin ein Absinken der Herzfrequenz um 11,0 %, der Atemfrequenz um 33,0 %. Nach 27 Gamma Veratrin verlangsamte sich die Herzfrequenz um 20,0 %, die Atemfrequenz um 42,2 %.

2.) Aconitin (dazu Abb. 20, Seite 52)

Nach s.c. Injektion von 2 Gamma Aconitin bei Zimmertemperatur zeigte sich ausser der schon beschriebenen Temperatursenkung (Seite 26) ein deutliches Ansteigen der Herzfrequenz und ein starkes Absinken der Atemfrequenz bei allen Versuchsmäusen. Die Herzfrequenz erreichte nach 30′ das Maximum und fiel dann stetig unter den Ausgangswert ab, erreichte nach 1h10′ das Minimum und stieg dann langsam wieder an, lag aber nach 2h Versuchsdauer noch deutlich unter dem Ausgangswert. Die Atemfrequenz erreichte nach 20′ das Minimum, stieg dann langsam wieder an, erreichte aber auch nicht mehr den Ausgangswert. Die sinkende Herz- und die wiederansteigende Atmungsfrequenz überkreuzen sich bei der gewählten Darstellungsweise in der Abb. 20. Dies ist für Aconitin typisch und kommt bei den beiden anderen Giften nicht vor. Die maximale RZ-Frequenz wurde nach 30′ registriert und lag damit zeitlich etwas hinter der maximalen Atmungswirkung und vor der maximalen Temperaturwirkung.

Nach s.c. Injektion von 3 Gamma Aconitin sank die Rektaltemperatur ab, die Herzfrequenz fiel zunächst geringfügig, dann stieg sie bei allen Versuchsmäusen an, erreichte nach 20-40′ das Maximum und fiel dann anhaltend bis 1h50′ weit unter den Ausgangswert ab, stieg dann etwas an, erreichte aber während der Versuchsdauer nicht mehr den Ausgangswert. Die Atemfrequenz nahm sehr stark ab und erreichte das Minimum nach 20′, stieg dann schnell

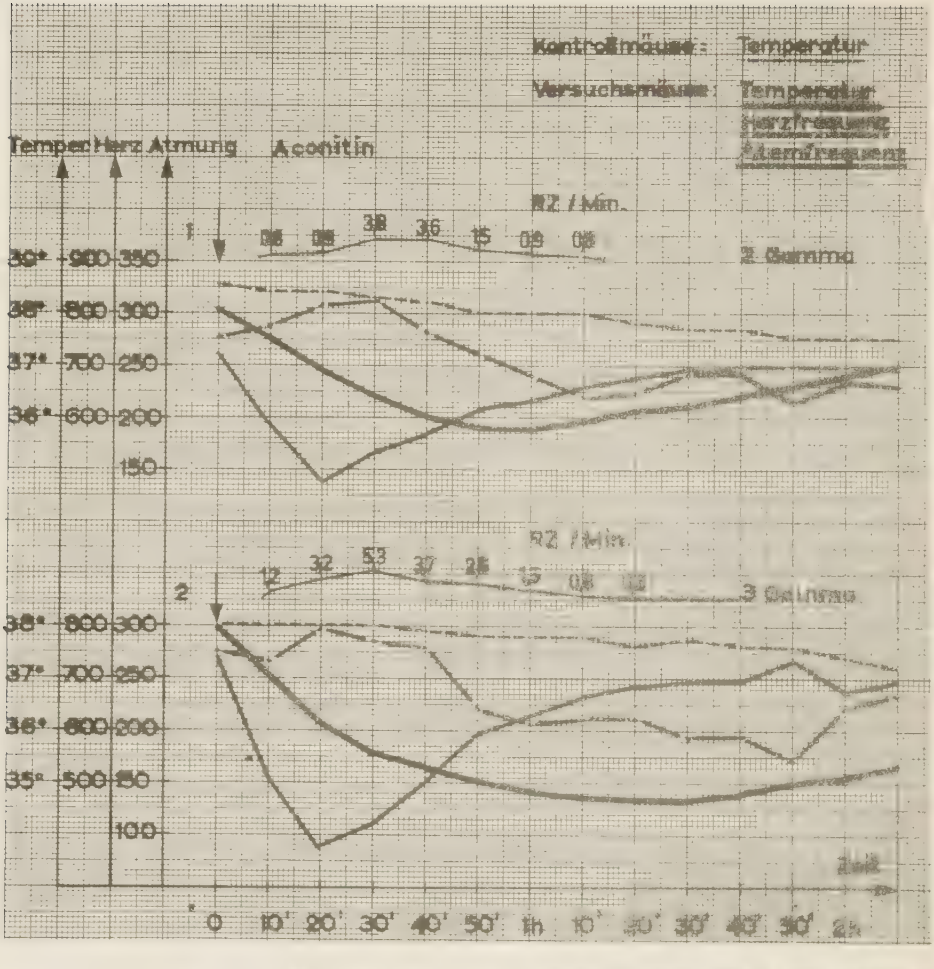


Abbildung 20 : Wirkung von Aconitin auf Herz- und Atemfrequenz, Rektaltemperatur und RZ-Frequenz

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1.	Versuchsmäuse 5 Kontrollmäuse 5	Aconitin NaCl phys	2 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20-23°
2.	Versuchsmäuse 5 Kontrollmäuse 5	Aconitin NaCl phys	3 Gamma 0, ml	s.c. s.c.	21-23°

wieder an und erreichte nach 1h50' den Ausgangswert. Sinkende Her
frequenz und wiederansteigende Atemfrequenz überkreuzen sich hier

besonders deutlich. Das Maximum der RZ-Frequenz wurde nach 30' registriert und lag damit zeitlich etwas hinter der maximalen Atemwirkung und vor der maximalen Temperaturwirkung.

An diesen Ergebnissen fällt der biphasische Verlauf der Herzfrequenz und das starke Absinken der Atemfrequenz auf. Bemerkenswert ist das nach 2 Gamma Aconitin stärkere Ansteigen der Herzfrequenz als nach 3 Gamma. Wenn man die Veränderung in % vom Ausgangswert berechnet, ergibt sich nach 2 Gamma Aconitin ein Anstieg der Herzfrequenz um 8,8 % und ein anschliessendes Absinken um 15,9 % vom Ausgangswert. Der Rückgang der Atemfrequenz beträgt 47,5 %. Nach 3 Gamma Aconitin steigt die Herzfrequenz um 7,3 % an und geht dann um 27,4 % zurück. Die Atemfrequenz sinkt um 67,3 %. Damit hat Aconitin von den drei Giften die stärkste Wirkung auf die Atmung, wenn hinsichtlich der RZ-Wirkung vergleichbare Dosen geprüft werden.

3.) Andromedotoxin (dazu Abb. 21, Seite 54)

Nach s.c.Injektion von 2,3 Gamma Andromedotoxin bei Zimmertemperatur zeigte sich ausser einer Senkung der Rektaltemperatur eine Abnahme der Herz- und Atemfrequenz. Die Herzfrequenz erreichte nach 10-20' das Minimum, stieg dann langsam wieder an und blieb nach 1h10' praktisch auf konstanter Höhe, aber etwas unter dem Ausgangswert. Die Atemfrequenz hatte ihr Minimum nach 10'und stieg dann relativ schnell wieder an, so dass nach 1h20' der Ausgangswert fast wieder erreicht war. Die maximale RZ-Frequenz fiel zeitlich mit der maximalen Atmungswirkung zusammen.

Nach s.c.Injektion von 3,4 Gamma Andromedotoxin fielen Rektaltemperatur, Herz- und Atemfrequenz stark ab. Die Herzfrequenz erreichte 10-20' nach der Injektion das Minimum, stieg dann schnell wieder an und blieb nach 1h20' auf einemkonstanten Wert unter dem Ausgangswert. Die Atemfrequenz war nach 10' am stärksten herabgesetzt, sie stieg dann schnell wieder an und erreichte nach 1h den Ausgangswert. Die maximale RZ-Wirkung fiel zeitlich mit der maximalen Atmungswirkung zusammen.

Bei Berechnung der Abnahme von Herz- und Atemfrequenz in % vom Ausgangswert ergibt sich nach 2,3 Gamma Andromedotoxin eine Abnahme der Herzfrequenz von 11,6 % und der Atmung von 31,2 %, nach 3,4 Gamma nimmt die Herzfrequenz um 39,3 %, die Atmung um 41,4 % ab. Andromedotoxin setzt also bei hinsichtlich der RZ-

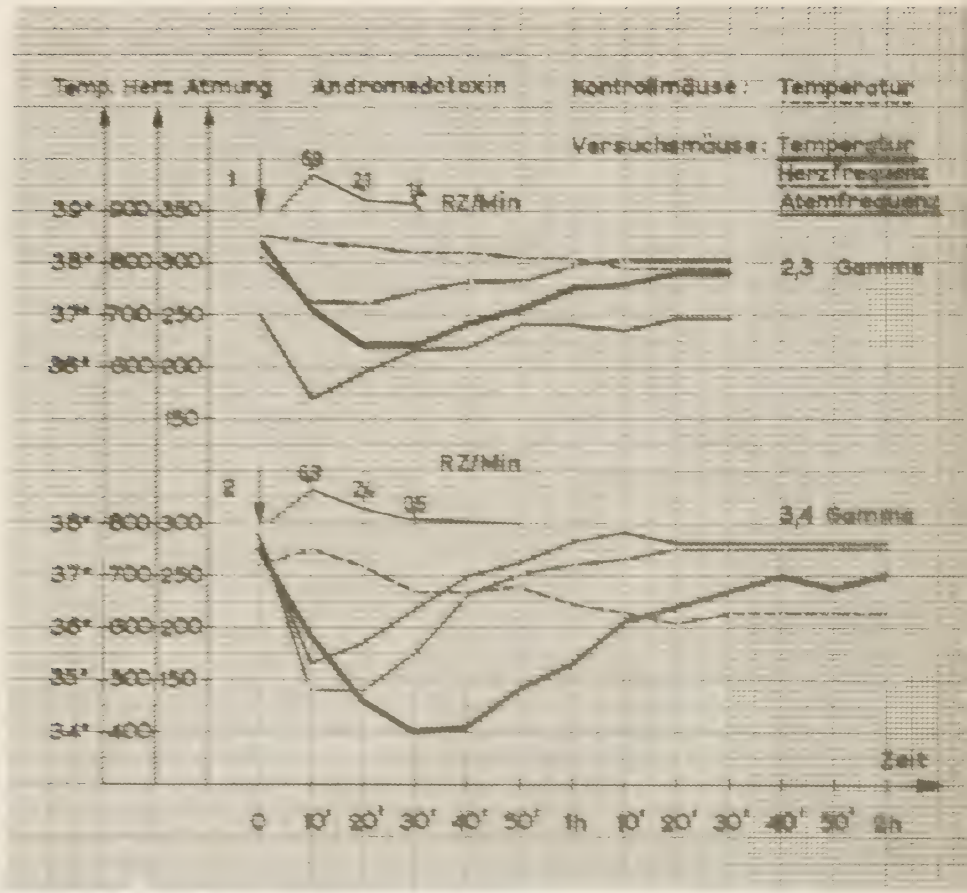


Abbildung 11 : Wirkung von Andromedotoxin auf Herz- und Atemfrequenz, Rektaltemperatur und RZ-Frequenz

	Anzahl	Substanz	Dosis	Appl.	Temperatur
1.	Versuchsmäuse 7 Kontrollmäuse 5	Andromeio NaCl phys	2,3 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	20-21°
2.	Versuchsmäuse 6 Kontrollmäuse 5	Andromeio NaCl phys	3,4 Gamma 0,2 ml	s.c. s.c.	21°

Wirkung ' 1/2-facher DE 100 die Herzfrequenz stärker herab als Veratrin und Aconitin.

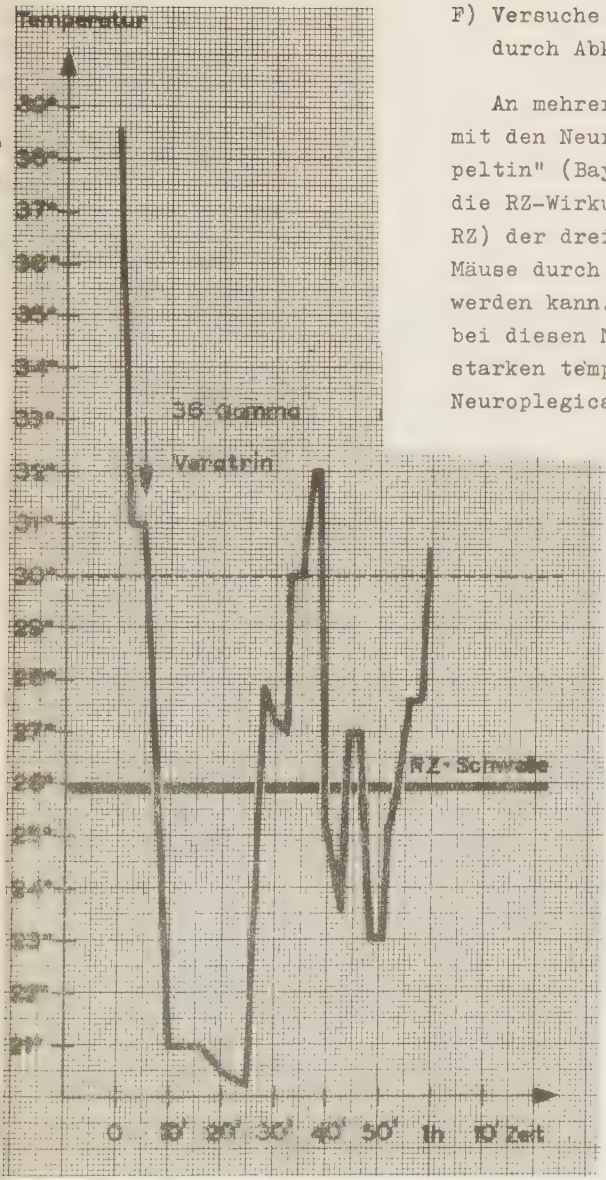


Abbildung 22 : Versuch zur Verhinderung der RZ-Wirkung des Veratrins durch Abkühlung

F) Versuche zur Verhinderung des RZ durch Abkühlung

An mehreren vorausgegangenen Versuchen mit den Neuroplegica "Megaphen" und "Repeltin" (Bayer) wurde festgestellt, dass die RZ-Wirkung der DE 100 (bezüglich des RZ) der drei Gifte bei einem Teil der Mäuse durch die Neuroplegica verhindert werden kann. Die Aufhebung der RZ-Wirkung bei diesen Mäusen war aber immer mit einer starken temperatursenkenden Wirkung dieser Neuroplegica verbunden. Es erschien daher interessant zu untersuchen, ob die Verhinderung der RZ-Wirkung eine spezifische Wirkung der Neuroplegica oder eine unspezifische Wirkung der starken Abkühlung ist. Zu diesem Zweck erhielten die Mäuse eine sicher RZ-wirksame Dosis (2fache DE 100) s.c.injiziert, dann wurden sie abwechselnd in kaltem Wasser von 15° zur schnellen Abkühlung schwimmen gelassen und in Wasser von 36° wieder erwärmt.

1.) Veratrin (dazu Abb.22)

Einer Maus, die durch Schwimmen in kaltem Wasser bis auf 31° Rektaltemperatur abgekühlt war, wurden 36 Gamma Veratrin s.c.injiziert, dann wurde sie weiter bis auf fast 20° rektal abgekühlt. 25' nach der Injektion war immer noch keine RZ-Wirkung aufgetreten. Erst beim Erwärmen der Maus auf

über 26° rektal setzten die RZ ein. Durch mehrfaches Abkühlen und Wiedererwärmen der Maus konnte man feststellen, dass unterhalb 26° Rektaltemperatur die RZ-Wirkung völlig unterdrückt wurde, zwischen 26° und 30° die RZ relativ setten waren und manchmal nur kurze atypische Bewegungen auftraten und oberhalb 30° rektal die RZ-Wirkung nicht mehr gehemmt erschien. Die Maus konnte trotz

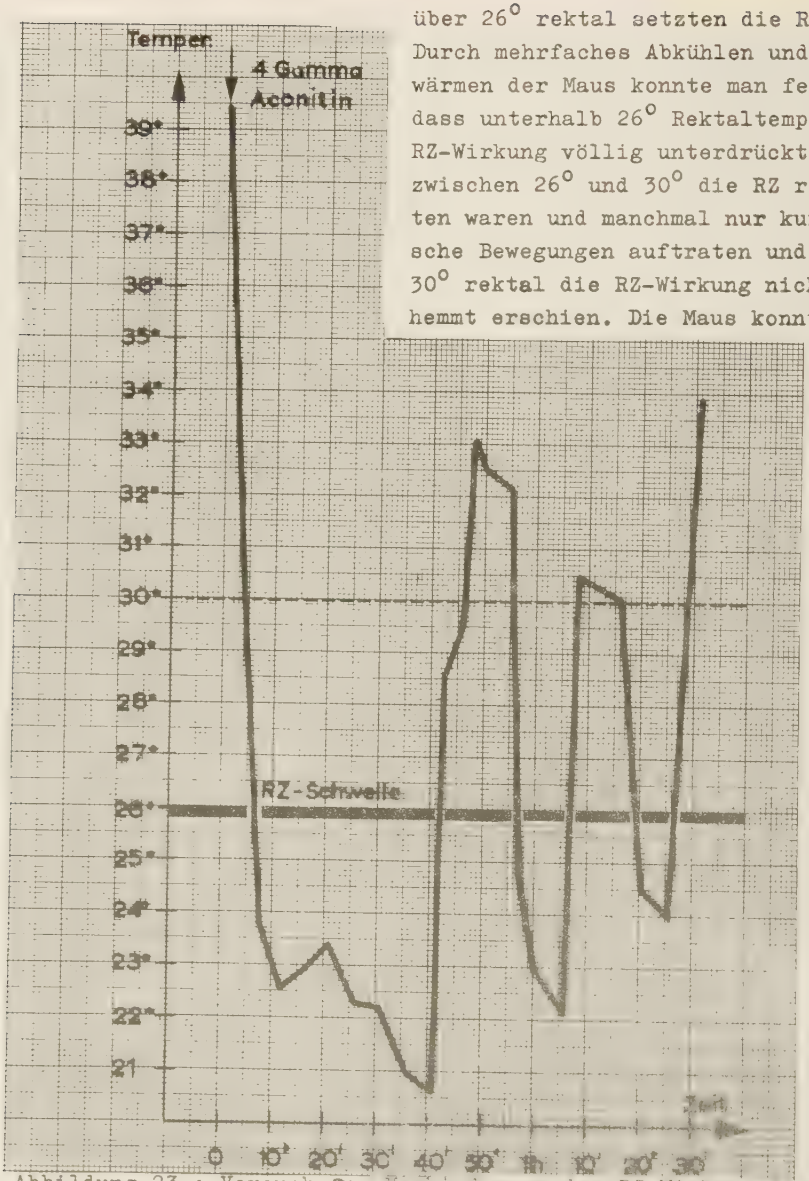


Abbildung 23 : Versuch zur Verminderung der RZ-Wirkung des Aconitins durch Abkühlung

der starken Temperatursenkung wie eine nicht vorbehandelte schwimme

Die RZ-Wirkung von 36 Gamma Veratrin kann also durch Abkühlun unter 26° bei der Maus völlig aufgehoben werden.

2.) Aconitin (dazu Abb. 23)

Nach s.c.Injektion von 4 Gamma Aconitin wurde eine Maus innerhalb 4o' auf 20,6° Rektaltemperatur abgekühlt. Während dieser Zeit traten keine RZ auf. Erst nach der Erwärmung auf über 26° rektal zeigten sich wenige RZ und oberhalb 30° steigerte sich die RZ-Frequenz auf die sonst bei Zimmertemperatur beobachtete Häufigkeit. Bei mehrfacher Abkühlung und Wiedererwärmen der Maus fand sich immer wieder eine verminderte RZ-Wirkung im Bereich von 26-30° Rektaltemperatur und eine völlige Aufhebung der RZ-Wirkung unter 26° rektal. Trotz der niedrigen Temperatur konnte die Maus ähnlich wie eine nicht vorbehandelte schwimmen.

Die RZ-Wirkung von 4 Gamma Aconitin kann also durch Abkühlung bei der Maus verhindert werden.

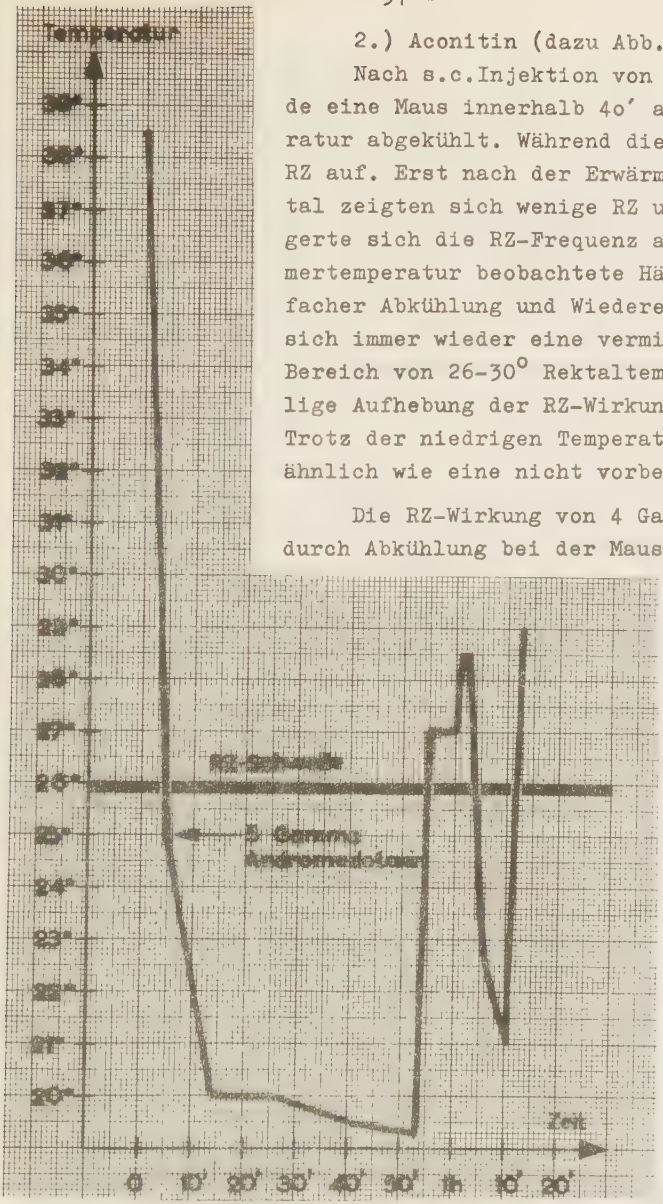


Abbildung 24 : Versuch zur Verhinderung der RZ-Wirkung des Andromedotoxins durch Abkühlung

3.) Andromedotoxin (dazu obige Abb. 24)

Eine Maus wurde durch Schwimmen in kaltem Wasser auf 25° Rektaltemperatur abgekühlt und erhielt dann 5 Gamma Andromedotoxin s.c. injiziert. Nach der Injektion wurde sie weiter bis auf 19° rektal

abgekühlt. 50' nach der Injektion wurde immer noch kein RZ beobachtet. Erst nach der Wiedererwärmung auf über 26° Rektaltemperatur setzte die RZ-Wirkung ein. Bei erneuter Abkühlung und Wiedererwärmung zeigte sich auch hier, dass unterhalb 26° Rektaltemperatur die RZ-Wirkung völlig aufgehoben wurde. Die Maus konnte trotz der niedrigen Rektaltemperatur von fast 19° wie eine nicht vorbehandelte schwimmen.

Durch Abkühlung unter 26° Temperatur kann also die RZ-Wirkung aller drei Gifte bei der Maus aufgehoben werden.

III. Diskussion

A) RZ-Wirkung

Abb. 3 auf Seite 16 zeigt die schon bekannte Ähnlichkeit der graphischen Äquivalente der RZ nach s.c. Injektion von Veratrin, Aconitin und Andromedotoxin. Die Tab. 2 und 3 auf Seite 18 und 19 stellen die ebenfalls bekannte Verkürzung der Latenzzeit (Zeitspanne zwischen Injektion und Auftreten des 1. RZ) und Verlängerung der Wirkungszeit (RZ-Dauer) bei steigenden Dosen dar. Die grösste RZ-Frequenz pro Minute bei s.c. Injektion von Veratrin und Andromedotoxin wurde 10' nach der Injektion (Abb. 19, 20 und 21 auf Seite 50, 52 und 54), bei Aconitin erst 30' nach der Injektion registriert. Pfleghar (30), der die RZ-Wirkung nach s.c. Injektion der drei Gifte darstellte, beobachtete die grösste RZ-Frequenz pro Minute bei 60 Gamma Veratrin - das allerdings eine schwächere Wirkung als das in vorliegender Arbeit verwendete Veratrin hatte - nach 8', bei 4 Gamma Aconitin nach 24' und bei Andromedotoxin, dessen Dosis nicht genau anzugeben ist, weil es als Reinsubstanz noch nicht zur Verfügung stand, nach 4'. Beim Vergleich dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Angaben der vorliegenden Arbeit auf den Mittelwert von 5 Versuchsmäusen bezogen sind und nur alle 10' die RZ-Frequenz registriert wurde, während Pfleghar die RZ-Frequenz alle 2' an einer Maus zählte.

Die Abb. 4 auf Seite 21 zeigt die bei i.v.Injektion von Veratrin und Andromedotoxin häufig schon in der ersten Minute nach der Injektion auftretende RZ-Wirkung. Dagegen dauerte es bei Aconitin 8-15'. Die lange Latenzzeit der RZ-Wirkung des Aconitins auch bei i.v. Injektion sehen Palewka und Mahler (9) als einen Hinweis für einen möglichen Giftungsprozess im Körper an. Bei den auf Tab. 2 und 3, Seite 18 und 19 zusammengefassten Versuchen verkürzte sich die Latenzzeit bei der RZ-Wirkung des Aconitins in 30°

Umgebungstemperatur deutlich, während sie nach Veratrin und Andromedotoxin gleich blieb. Mit der Verkürzung der Latenzzeit war auch eine erhöhte RZ-Frequenz pro Minute verbunden. Als mögliche Ursachen für die Änderung von Latenzzeit und RZ-Frequenz wurden bereits eine beschleunigte Resorption aus dem Subkutangewebe oder eine beschleunigte Umwandlung des Aconitinnitrats in die eigentlich wirksame Substanz genannt (Seite 17). Möglicherweise wirken beide Komponenten zusammen.

Auf Seite 15 wurden bereits Bewegungen beschrieben, die im Stadium abklingender RZ-Wirkung oder bei bezüglich ihrer RZ-Wirkung unterschwelligen Dosen der Gifte auftraten und wie kurze Rülpser aussahen, die bisher nicht als RZ gewertet wurden. Der Vergleich der graphischen Äquivalente dieser Bewegung mit denen der typischen RZ zeigte eine solche Ähnlichkeit, dass es gerechtfertigt erscheint, diese Bewegungen auch als RZ zu werten. Praktisch ist es jedoch, nur die unzweifelhaft erkennbaren RZ zu zählen. Durch kurzen Zug am Schwanz der Mäuse konnten im Stadium der abklingenden Wirkung häufig noch RZ ausgelöst werden.

Die RZ-Wirkung von sicher RZ-wirksamen Dosen der drei Gifte (2fache DE 100) konnte durch Abkühlung der Mäuse auf eine Rektaltemperatur von 26-30° stark eingeschränkt und unter 26° völlig verhindert werden (Abb. 22-24, Seite 55-57). Es wäre interessant, in diesem Zusammenhang noch weitere Untersuchungen anzustellen, ob auch andere Wirkungen der drei Gifte durch Abkühlung des Körpers verhindert werden können (z.B. Atmungs- Kreislauf- und toxische Wirkung). Die Untersuchungen Lamms (17) über die Abschwächung der Veratrinwirkung auf den quergestreiften Muskel durch Abkühlung sind bei dieser Frage erwähnenswert. Bei Zimmertemperatur reagierte der isolierte Sartorius vom Frosch unter der Einwirkung von 5 Gamma Veratrin-HCl auf einen elektrischen Reiz mit einer Einzelzuckung, der eine langanhaltende tetanische Kontraktur folgte, deren Ausschlagshöhe die der Einzelzuckung übertraf. Bei Abkühlung des Präparates auf 10° trat nach einem elektrischen Reiz gleicher Stärke nur die Einzelzuckung auf, und erst bei stärksten elektrischen Reizen folgte der Einzelzuckung eine tetanische Kontraktur, deren Ausschlagshöhe aber immer niedriger war als die der Einzelzuckung.

B) Weitere Wirkungen.

Auf den Tab. 2 und 3, Seite 18 und 19 wurden eine Reihe von Reaktionen der Mäuse auf die s.c. Injektion bei Zimmertemperatur

und 36° Umgebungstemperatur vergleichend dargestellt. Am auffallendsten war die starke Speichelabsonderung nach allen drei Giften bei 36° Umgebungstemperatur. Diese trat bei Zimmertemperatur nur nach Veratrin in geringem Masse auf. Das Fell der Versuchsmäuse war nach Andromedotoxin sehr stark benetzbar und lag nach einmaligem Eintauchen der Haut dicht an. Der gleiche Effekt konnte bei den Kontrollmäusen erst nach 5-7maligem Eintauchen ins Wasser erzielt werden. Daher wird für möglich gehalten, dass unter der Giftwirkung ausser der Speichelflüssigkeit auch noch Netzmittel durch die Haut oder mit dem Speichel abgegeben werden können (Seite 48).

Es wurde weiter untersucht, ob die starke Speichelabsonderung zu einem stärkeren Gewichtsverlust durch Exsikkose mit tödlichem Ausgang führen könnte (Seite 40ff. und 47f.). Der Gewichtsverlust der Versuchsmäuse zeigte nach 18 und 36 Gamma Veratrin und 5 Gamma Andromedotoxin keinen verwertbaren Unterschied zu dem der Kontrollmäuse und betrug zwischen 5,10 und 6,43 %. Da die Mäuse ohne Gifteinwirkung aber sogar einen Gewichtsverlust von 8,9 % nach 4stündiger Versuchsdauer ohneSchaden überstanden (Abb. 15, Seite 42), konnte gefolgert werden, dass die erhöhte Toxizität der Gifte bei hoher Umgebungstemperatur nicht auf Exsikkose beruht.

C) Wirkung auf die Körpertemperatur

Bei Zimmertemperatur bewirken die drei Gifte Veratrin, Aconitin und Andromedotoxin eine Senkung der Körpertemperatur, deren Grösse von der Dosis abhängig ist. Bei 36° Umgebungstemperatur trat ebenfalls eine Senkung der Rektaltemperatur ein, bei höheren Dosen meist erst nach vorübergehender Steigerung derselben Somit dürfte an einer die Körpertemperatur aktiv senkenden Wirkung der drei Gifte nicht zu zweifeln sein. Die Deutung der vorübergehenden Temperatursteigerung in 36° Umgebungstemperatur nach den höheren Dosen ist schwierig. Man kann daran denken, dass diese Dosen die Temperaturregulation vorübergehend lähmen.

Bei genauer Betrachtung ergeben sich kleine Unterschiede in der Temperaturwirksamkeit der drei Gifte. So ist z.B. die anfängliche Temperaturerhöhung grösserer Dosen Veratrin in 36° Umgebungstemperatur wesentlich stärker und hält länger an als bei den beiden anderen Giften. In der Literatur fanden sich zwei Angaben über die Temperaturwirksamkeit des Veratrins: Hauschildt (1

berichtet von einer temperatursenkenden Wirkung bei der Ratte in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur. So trat bei je 10 Ratten nach 0,5 mg/kg (= 10 Gamma/20 g) bei Zimmertemperatur eine Senkung der Rektaltemperatur um 4,1° nach einer Stunde und nach 0,2 mg/kg (= 4 Gamma/20 g) eine Senkung um 0,8° nach einer Stunde auf. Die bei der Ratte verwendeten Dosen sind etwas niedriger als die in vorliegender Arbeit bei der Maus verwendeten. Högyes (14) beobachtete dagegen beim Kaninchen nach s.c. Injektion von letalen Dosen Veratrin einen Anstieg der Rektaltemperatur um 1° nach 46' ante finem (bei Zimmertemperatur).

Bei Aconitin war die anfängliche Erhöhung der Rektaltemperatur in 36° Umgebungstemperatur am geringsten. In der Literatur fanden sich mehrere Angaben über eine Temperaturwirksamkeit des Aconitins : Sollmann (6) berichtet vom Absinken der Körpertemperatur durch (Kreislauf) Kollaps mit nachfolgender Lähmung der Temperaturregulation Cash und Dunstan (20) fanden nach 1/6 der Letaldosis - was etwa im Bereich der in vorliegender Arbeit verwendeten Dosen liegt - beim Kaninchen einen geringen Temperaturanstieg und nach höherer Dosis nach dem geringen Anstieg ein Absinken der Körpertemperatur. Ascharumow (26) fand nach s.c.Injektion von 35 mg beim Kaninchen ein Absinken der Rektaltemperatur um 1,5°, Thomamüller (22) nach Injektion von 0,005 mg/kg beim Kaninchen (= 0,1 Gamma/20 g) eine Senkung der Rektaltemperatur um 0,2° - 0,3°. In weiteren Versuchen versuchte er den Wirkungsmechanismus dieser Temperaturwirksamkeit des Aconitins zu klären. Er dezerbrierte ein Kaninchen und setzte es in einen Brutschrank bei konstanter Temperatur von 32° und kontrollierte laufend die Rektaltemperatur, die langsam auf 32° zustrebte. Die Injektion von 0,005 mg/kg (= 0,1 Gamm/20 g) bewirkte dann einen vorübergehenden stärkeren Abfall der Rektaltemperatur. Kaninchen, deren Halsmark bei C_{6-7} durchschnitten war, wurden mehrere Tage im Brutschrank bei 30° gehalten, bis ihre Rektaltemperatur konstant blieb. Dann wurde ihnen 0,005 mg/kg (= 0,1 Gamma/20 g) Aconitin injiziert, worauf eine lange anhaltende Temperatursenkung von 0,3° eintrat. Aus diesen Versuchen schloss er auf einen peripheren Mechanismus der die Körpertemperatur senkenden Wirkung, da diese auch nach Ausschaltung des Temperaturregulationszentrums möglichwar. Aus einem weiteren Versuch am Meerschweinchen, bei dem er nach s.c. Injektion von Aconitin in 27° Umgebungstemperatur einen durch Un-

ruhe vorübergehend gesteigerten dann aber um etwa 20-30 % verminderten Sauerstoffverbrauch fand, schloss er, dass Aconitin die Wärmebildung vermindert.

Andromedotoxin bewirkt bei Zimmertemperatur die stärkste Senkung der Körpertemperatur im Vergleich zu den beiden anderen Giften. Bei 36° Umgebungstemperatur führt es zu einem nach höheren Dosen erheblichen, aber schnell vorübergehenden Temperaturanstieg mit folgender starker Temperatursenkung. Möglicherweise wird die anfängliche Temperaturerhöhung durch eine Lähmung der Temperaturregulation verursacht, wie bereits auf Seite 32 bemerkt wurde, werden doch bei der Dosis von 7,5 Gamma Andromedotoxin/20 g Maus bei Zimmertemperatur auch sonst Lähmungserscheinungen (Seite 32) beobachtet. Es ist auch an eine Lähmung des Temperaturregulationszentrums durch Sauerstoffmangel zu denken, da eine Versuchsmaus in 36° Umgebungstemperatur unter Erstickungszeichen ad exitum kam. Auch andere zentral-toxische Symptome können durch Sauerstoffmangel entstehen, z.B. die Krämpfe. So konnten Plugge und De Zaayer (31) beim Kaninchen das Auftreten von Krämpfen verhindern bzw, nach Andromedotoxin bereits ausgebrochene Krämpfe durch künstliche Beatmung wieder zum Verschwinden bringen.

Interessant ist der Vergleich der Temperaturwirksamkeit der drei Gifte mit ihrer Toxizität (Krämpfe, Lähmung, Tod). Bei Zimmertemperatur war Veratrin frei von toxischen Wirkungen bis zur zweifachen DE 100 (bezüglich des RZ) = 36 Gamma; mit dieser Dosis konnte die Rektaltemperatur der Mäuse durchschnittlich um 2,8° gesenkt werden (Abb. 9, Seite 33), bei Aconitin war jede der verwendeten Dosen bereits mit toxischen Wirkungen verbunden (auch unterhalb der DE 100). Die Temperaturerniedrigung betrug bei 4 Gamma Aconitin (2x DE 100) im Durchschnitt 3,9°. Bei Andromedotoxin dagegen fanden sich keine toxischen Wirkungen bis zur zweifachen DE 100 (bezüglich des RZ) = 5 Gamma; die Rektaltemperatur wurde dabei durchschnittlich um +,1° gesenkt. Selbst die dreifache DE 100 = 7,5 Gamma Andromedotoxin, mit der bei Zimmertemperatur eine Senkung der Rektaltemperatur um durchschnittlich 6,4° erzielt wurde, führte nur zu einer vorübergehenden Lähmung. Andromedotoxin hat also von den drei Giften die stärkste temperatursenkende Wirkung im Verhältnis zu anderen Wirkungen.

D) Wirkung auf Atmung und Herzfrequenz

Alle drei Gifte vermindern die Atemfrequenz, Veratrin und

Andromedotoxin senken auch die Herzfrequenz, während Aconitin die Herzfrequenz zuerst erhöht und dann senkt. Im einzelnen ergeben sich in der Wirkungsstärke gewisse Unterschiede.

Nach s.c. Injektion von 18 und 27 Gamma Veratrin wurde die Herzfrequenz um 11 bzw, 33 %, die Atemfrequenz um 20 bzw. 42,2 % vermindert (Abb. 19, Seite 50). Diese Ergebnisse entsprechen den Literaturangaben über die verlangsamende Wirkung des Veratrins auf Herz- und Atemfrequenz im Sinne des Bezold-Jarisch-Reflexes bei Sollmann (6), Lissauer (8) und Boehm (4).

Nach s.c. Injektion von Aconitin bei Zimmertemperatur stieg bei den verwendeten Dosen 2 und 3 Gamma die Herzfrequenz zunächst um 8,8 % und 7,3 % an - die kleinere Dosis bewirkte dabei den grösseren Anstieg der Herzfrequenz - und fiel anschliessend um 15,9 % und 27,4 % unter den Ausgangswert ab. Dieser biphasische Verlauf der Herzfrequenzkurve (Abb. 20, Seite 52) ist unter den drei Giften für Aconitin typisch. Ein ähnliches Verhalten wurde bereits von v.Anrep (21) am Froschherzen in situ beschrieben : Nach 50-300 Gamma Aconitin fand dieser eine geringe Beschleunigung und anschliessende Abnahme der Schlagfrequenz, nach der kleineren Dosis 20-40 Gamma aber eine Beschleunigung bis fast auf das Doppelte der Ausgangsfrequenz und dann Rückkehr zum Ausgangswert und darunter. Hartung (25) beobachtete am isolierten Froschherzen bei Aconitinkonzentrationen zwischen 10^{-6} und 10^{-5} eine Steigerung der Ventrikelschlagfrequenz auf das 1,8 - 7,4fache des Ausgangswertes und dann eine sprunghafte Abnahme bis zur völligen Lähmung. Damit konnte er gleichzeitig die Erhöhung der Ventrikelschlagfrequenz als periphere Wirkung beweisen.

Während der Zunahme der Herzfrequenz nahm die Atemfrequenz um 47,5 bzw. 67,3 % ab. Die maximale Verlangsamung der Atemfrequenz wurde später erreicht als bei Veratrin und Andromedotoxin. Aconitin hat von den bezüglich ihrer RZ-Wirkung gleichwertigen Dosen der drei Gifte die stärkste Wirkung auf die Atemfrequenz. Typisch ist auch für Aconitin die bei der in vorliegender Arbeit gewählten Darstellungsweise auftretende Überkreuzung von wiederabsinkender Herz- und wiederansteigender Atemfrequenz (Abb. 20, Seite 52). Die Senkung der Atemfrequenz wird auch in der Literatur von Hartung (23) und Ascharumow (26) durch Versuche am Kaninchen bestätigt. Dagegen fanden Cash und Dunstan (20), v.Anrep (21) und Thomamüller (22) beim gleichen Versuchstier zuerst eine beschleunigte Atmung und dann eine Abnahme der Atemfrequenz. Die Zunahme der Atemfre-

quenz fehlte aber in tiefer Narkose; sie ist wahrscheinlich durch die Manipulationen bei der Injektion bedingt (Hartung (23)).

Nach s.c.Injektion von 2,3 und 3,4 Gamma Andromedotoxin nahm die Herzfrequenz um 11,6 bzw. 39,3 %, die Atemfrequenz um 31,2 bzw. 41,4 % ab. Über die herzfrequenzverlangsamende Wirkung wird auch in der Literatur von Hardikar (28), Dresel und Mitarbeiter (29), Moran und Mitarbeiter (30), Archangelsky (32), Tolokneva (33) und Trunzler (34) berichtet. Die Bradykardie wird nach Hardikar (28) reflektorisch durch Erregung der Vagusendigungen im Herzen ausgelöst. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit über die atmungsverlangsamende Wirkung des Andromedotoxins werden aus der Literatur durch Sollmann (6), Hardikar (28), Dresel und Mitarbeiter (29) und Plugge und De Zaayer (31) bestätigt. Ursache der Atmungsverlangsamung sind nach Hardikar (28) hemmende Impulse von der Peripherie über afferente Vagusfasern an das Atemzentrum, denn er konnte die Atmungsverlangsamung durch Vagotomie bei der Katze in Paraldehydnarkose sofort aufheben. Das Atemzentrum war nicht gelähmt, denn die Atemzüge vertieften sich sofort nach CO_2-Inhalation, was ein funktionsfähiges Atemzentrum voraussetzt.

Durch alle drei Gifte wird die Atmung stärker beeinflusst als die Kreislauffunktion, auch bei tödlichen Dosen. Dafür sprechen die Untersuchungen von Pulewka und Bühler (9), die an schwach urethannarkotisierten Mäusen nachweisen konnten, dass die Wirkung minimaler tödlicher Dosen der drei Gifte auf zentraler oder peripherer Atemlähmung beruht, wobei das Herz noch eine zeitlang weiterschlagen kann. Möglicherweise sind die bei hohen Dosen der drei Gifte auftretenden toxischen Wirkungen zu einem Teil auf O_2-Mangel infolge der starken Atemdepression zurückzuführen. Zu bemerken ist ferner, dass Aconitin, das am stärksten toxische von den drei Giften, die Atmung am stärksten beeinflusst, während Andromedotoxin das am wenigsten toxische war, die Herzfrequenz am stärksten und die Atmung weniger stark beeinflusste.

IV. Zusammenfassung

1. Der Einfluss der drei Gifte Veratrin, Aconitin und Andromedotoxin auf die Körpertemperatur der Maus wurde vergleichend untersucht und auf Abbildungen dargestellt.

   Bei Zimmertemperatur wirkten die verwendeten Dosen der drei Gifte senkend auf die Rektaltemperatur. Mit nicht

toxischen Dosen Andromedotoxin wurde eine stärkere Temperatursenkung erreicht als mit hinsichtlich ihrer RZ-Auslösung äquivalenten Dosen Veratrin, während die Temperaturwirkung des Aconitins, auch nach kleinsten wirksamen Dosen, bei einzelnen Mäusen schon mit toxischen Erscheinungen verbunden war.

Bei 36° Umgebungstemperatur wirkten die drei Gifte ebenfalls senkend auf die Rektaltemperatur, höhere Dosen Veratrin und Andromedotoxin häufig aber erst nach anfänglicher Steigerung.

Bei allen drei Giften wird die Möglichkeit einer spezifisch erregenden und einer lähmenden Wirkung auf die Temperaturregulation diskutiert. Als Ursache bzw. Mitursache der Temperatursenkung wird eine peripher-reflektorische Wirkung vermutet.

2.) Die Wirkung der drei Gifte auf die Atem- und Herzfrequenz wurde vergleichend geprüft und auf Abbildungen dargestellt.

Von hinsichtlich ihrer RZ-Wirkung äquivalenten Dosen verlangsamte Aconitin die Atmung am stärksten, Andromedotoxin dagegen die Herzaktion.

3.) Der Einfluss der Umgebungstemperatur auf das Respirationszeichen (RZ) und andere bekannte Wirkungen von Veratrin, Aconitin und Andromedotoxin wurde bei der Maus beobachtet und tabellarisch dargestellt.

Die Latenzzeit bis zum Einsetzen des RZ wurde durch eine erhöhte Umgebungstemperatur von 36° bei Veratrin und Andromedotoxin nicht verändert, bei Aconitin dagegen deutlich verkürzt.

Das RZ von bei Zimmertemperatur sicher RZ-wirksamen Dosen der drei Gifte konnte durch Abkühlung der Körpertemperatur der Mäuse unter 26° verhindert werden. Zwischen 26° und 30° war die Zahl der RZ deutlich herabgesetzt. Dabei waren die Mäuse im allgemeinen Verhalten nicht wesentlich gestört.

Die Anregung zu dem interessanten Thema dieser Arbeit verdanke ich Herrn Prof. Pulewka, unter dessen verständnisvoller Anleitung und Aufsicht auch die Versuche stattfanden. Bei der Einarbeitung und technischen Problemen half mir Herr Dr. Bubler mit Rat und Tat. Beiden Herren bin ich ausserdem für ihre Bemühungen bei der Fassung des Textes sehr zu Dank verpflichtet.

V. Literaturverzeichnis

1.) Hager :Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, II. Ergänzungsband, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, S.1492 (1958)

2.) Boit :Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960, S.898

3.) Iwasa I.,Kumazawa Z., Nakajima M. :Structure of Grayanotoxins.(Chemistry and Industry, S. 511 (1961)) u. Agr. Biol. Chem. (Japan) 25, S. 782, 793 (1961))

4.) Boehm R. :Handbuch der eyperimentellen Pharmakologie, Band 2, 1.Hälfte, S. 249ff. und 283ff. (1920)

5.) Moran N.C.,Perkins M.E., Richardson A.P. :Veratridine Blockade of the Carotid Sinus Pressoreceptors (Journ. of Pharm. and exp. Therap., 111, S. 459 (1954))

6.) Sollmann T. :A Manual of Pharmac. and its Appl. to Therap. and Toxicol. (8th, Saunders, Philadelphia, (1957) S. 680 und 673)

7.) Kölliker A. :Physiologische Untersuchungen über die Wirkungen einiger Gifte (Virchows Archiv, 10, S. 3 (1856))

8.) Lissauer H. :Untersuchungen über die Wirkungen der Veratrumalkaloide (Archiv f. exp. Pathol. und Pharm.,23,S. 36 (1887))

9.) Pulewka P. und Bühler M. :Versuche zum quantitativen Vergleich der Wirkung des Andromedotoxins mit der Wirkung der Alkaloide Aconitin und Veratrin (Archiv f. exp. Pathol. und Pharm., 236, S. 262 (1959))

10.) Pulewka P. und Grevener H. :Versuche über die resorptive Wirkung von Aconitinsalben nebst einer neuen Methode zum Nachweis und zur Bestimmung des Aconitins auf biologischem Wege (Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm., 177, S. 74 (1934))

11.) Pulewka P., Bühler M., Klumpp B. :Sekundenverschluss der Bronchien durch Reizgifte (Arzneimittelforschung 10, S. 953 (1960))

12.) Seemann J. und Victoroff C. :EKG-Studien am veratrin-vergifteten Froschherzen (Zeitschr. für Biol., 56, S. 91 (1911))

13.) Swain H.H. und Mc Carthy D.A. :Veratrine, Protoveratrine and Andromedotoxin arrhythmias in the isolated dog heart (Journ.of Pharmacol.and exp Therap. 120, S. 379, (1957))

14.) Högyes A. :Die Wirkung einiger Alkaloide auf die Körpertemperatur (Arch.f.exp.Path. und Pharm. 14, S. 128f. und 134f. (1881))

15.) Hauschild F. :Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie (VEB G.Thieme, Lepzig, S. 1073 (1960))

16.) v.Fürth O. und Schwarz C. :Über Steigerung der Leistungsfähigkeit des Warmblütermuskels durch gerinnungsbefördernde Muskelgifte (Archiv f.die ges.Physiol. 129, S. 525, (1909)).

17.) Lamm G. :Untersuchungen über die Wirkung des Veratrins auf den quergestreiften Muskel (Zeitschr. f. Biologie 56, S. 223 (1911))

18.) Masing :Beiträge über den gerichtlichen Nachweis des Strychnins und Veratrins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben (Dissertation Dorpat (1868) zitiert nach Boehm (4)

19.) Domingo M.A.jr., Pontius R.G., Schmidt C.F. :The reflex respiratory and circulatory actions of Veratridine on pulmonary, cardiac and carotid receptors (Journ. of Pharm. and exp.Terap. 97, S. 420 (1949))

20.) Cash J.T. und Dunstan W.R. :The Pharmacology of Pseudoaconitine and Japaconitine in relation to that of Aconitine (Philos. Transact. Roy. Soc. 195, (1903) zit. nach Thomamüller (22), Hartung (23), Boehm (4)

21.) v. Anrep B. :Versuche über die physiologischen Wirkungen des deutschen, englischen und Duquesnel'schen Aconitins (Archiv f. Anat. und Phys., Phys.Abt., Suppl. Bd. S. 181 (1880))

22.) Thomamüller F. :Die Wirkung des Aconitins auf die Wärmeregulation (Archiv f.exp. Path. und Pharm. 161, S. 11 (1931))

23.) Hartung C. :Die Wirkung des kristallisierten Aconitin auf die Respiration (Archiv f. exp.Pathol. und Pharm. 69, S. 176, (1912))

24.) Pulewka P. :Über andromedotoxinhaltigen Honig und eine biologische Methode zur Bestimmung seiner Giftigkeit (Bull. Fac. Med. Istanbul, 12, (1949))

25.) Hartung C. :Die Wirkung des kristallisierten Aconitins auf das isolierte Froschherz (Archiv f. exp. Pathol. und Pharm. 66, S. 1 (1911))

26.) Ascharumow D. :Untersuchungen über die toxikologischen Eigenschaften des Aconitins (Archiv f. Anat. und Phys., Phys.Abt., S. 255 (1866))

27.) Hartung C. :Die Wirkung des kristallisierten Aconitin auf den motorischen Nerv und den Skelettmuskel des Kaltblütlers (Archiv f.exp.Path. und Pharm. 66, S. 58 (1911)

28.) Hardikar S.W. :On Rhododendron poisoning (Journ. of Pharm. and exp. Therap. 20, S.17 (1922))

29.) Dresel P.E., Moran N.C., Perkins M.E.,Richardson A.P. :The pharmacological actions of Andromedotoxin an active principle from Rhododendron maximum (Journ. of Pharm.and exp. Therap. 110, S. 415 (1954))

30.) Moran N.C., Perkins M.E., Richardson A.P. :The action of Andromedotoxin on the carotid sinus in dogs (Journ. of Pharm. and exp. Therap. 111, S. 454 (1954))

31.) Plugge P.C. and De Zaayer H.G. :Untersuchungen über Andromedotoxin, den giftigen Bestandteil der Ericaceae (Archiv f. die ges. Phys. 40, S. 480 (1887))

32.) Archangelsky K. :Über Rhododendrol, Rhododendrin und Andromedotoxin (Archiv f. exp. Path. und Pharm. 46, S. 313 (1901))

33.) Tolokneva :Die Wirkungen der verschiedenen Arten von Rhododendron auf das Herz (Russ. Pharmak. und Toxikol. 19, S. 39 (1956))

34.) Trunzler G. :Ein weiterer Beitrag zur Pharmakologie und Toxikologie des Andromedotoxins, einer neuen blutdrucksenkenden Substanz im pflanzlichen Antihypertonicum "Rauwoplant" (Mitt. aus Forschung u. Praxis 2, (1958))

35.) Gessner O. :Die Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa (Universitäts-Verlag Heidelberg (1953) S. 109, 122 und 500)

36.) Gesner C. :De aconito primo Dioscoridis assevera-
tio et eiusdem de oxymelitis elleborat
utriusque descriptione es usu libellus
(Tiguri (1577))

37.) Störk A. :Libellus quo demonstratur: stramonium,
hyosciamum, aconitum non solum tuto
posse exhiberi usu interno hominibus,
rerum et ea esse remedia in multis mor
bis maxime salutifera (Vindobonae
(1762))

38.) Dreller R. :Klinische Mitteilung über die blut-
drucksenkende Wirkung von Acetylandro-
medol (Das deutsche Gesundheitswesen
17, S. 254 (1962))

39.) Pfleghar F. :Vergleichende quantitative Unter-
suchungen des Aconitins, Veratrins und
Andromedotoxins mit Hilfe des Respira-
tionsphänomens an der Maus (Inaugural-
diss. Tübingen (1956))

40.) Hoffmann G. :Kurzer Abriss der Anatomie und Physio-
logie der Laboratoriumstiere (VEB
G. Fischer-Verlag, Jena (1958))

41.) Jung S. :Zucht und Haltung der wichtigsten
Laboratoriumstiere (VEB G. Fischer-
Verlag, Jena (1958))

Lebenslauf

Ich wurde am 12.2.1935 in Osnabrück als einziger Sohn des damaligen Polizeiwachtmeisters Paul Vahrson und seiner Ehefrau Aenne geb. Niermann geboren. Von 1942-46 besuchte ich die Volksschulen in Ludwigsburg, Bad Ditzenbach/Schwäb.Alb und Bünde/Westf. und anschliessend das Gymnasium in Bünde und das humanistische Gymnasium Petrinum in Brilon/Westf. bis zur Reifeprüfung am 21.3.1955.

Das Studium der Medizin begann ich mit dem Sommersemester 1955 in Marburg und arbeitete 1956 in den Krankenanstalten Bethel bei Bielefeld zwei Monate als Krankenpfleger. Nach fünf Semestern legte ich in Marburg am 1.8.1957 die Ärztliche Vorprüfung ab. Von den klinischen Semestern studierte ich eins in Göttingen, zwei in Tübingen und drei in Giessen. Während der dreimonatigen Famulatur arbeitete ich im Krankenhaus Herrenberg/Württbg., im Stadtkrankenhaus Wetzlar und in der Universitäts-Hautklinik in Giessen. Am 21.1.1961 bestand ich in Giessen das Medizinische Staatsexamen. Meine weitere Ausbildung als Medizinalassistent erhielt ich im Krankenhaus Balserische Stiftung und in der Medizinischen Universitätsklinik in Giessen und im Krankenhaus Ehringshausen/Krs.Wetzlar. Seit 1.3.1962 bin ich in der Universitäts-Frauenklinik in Giessen tätig, in der ich seit meiner Approbation am 15.3.1963 die wissenschaftliche Assistentenstelle verwalte.

Seit 1958 bin ich mit meiner Frau Leonore geb. Freund aus Wetzlar verheiratet, und 1962 wurde unsere Tochter Jutta geboren.

FOTO-DRUCK
Graphische Anstalt H. Gahmig, 63 Gießen, Händelstraße 5, Telefon 8546

FOTO-DRUCK
Graphische Anstalt H. Gahmig, 63 Gießen, Händelstraße 5, Telefon 8546